

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19)

JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 06087746 A

(43) Date of publication of application: 29.03.94

(51) Int. Cl.

A61K 31/47  
C07D495/22  
// C07D491/22

(21) Application number: 05177010

(22) Date of filing: 16.07.93

(30) Priority: 16.07.92 JP 04189654

(71) Applicant: DAI ICHI SEIYAKU CO LTD.  
YAKULT HONSHA CO LTD(72) Inventor: TERASAWA HIROFUMI  
SATO KEIKI  
MITSUI IKUO

## (54) ANTITUMOR AGENT

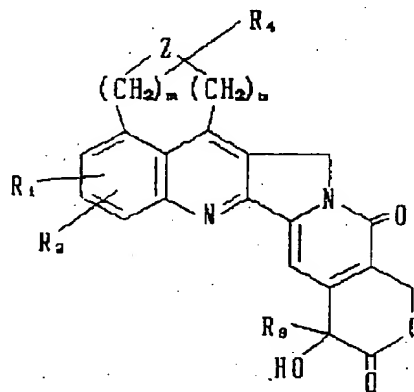
## (57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a water-soluble antitumor agent having excellent antitumor activity and high safety, comprising a six-membered ring camptothecin derivative.

CONSTITUTION: An antitumor agent comprises a compound of the formula ( $R_1$  and  $R_2$  are H, hydroxyl, alkyl, etc.;  $R_3$  is 1-6C alkyl;  $R_4$  is H, amino, etc.; Z is O, S,  $CR_5R_6$  or  $NR_7$ ;  $R_5$  and  $R_6$  are H or 1-6C alkyl;  $R_4$  is H, amino, etc.; Z is O, S,  $CR_5R_6$  or  $NR_7$ ;  $R_5$  and  $R_6$  are H or 1-6C alkyl;  $R_7$  is H, 1-6C alkyl, etc.; m and n are 0-2) such as

(9S)-1-acetylamino-9-ethyl-2,3-dihydro-9-hydroxy-11H, 12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-10,13(9H,15H)-dione. The antitumor agent is useful for treating various kinds of cancers such as lung cancer, digestive system cancer, ovarian carcinoma, uterine cancer, mammary cancer, cancer of the liver, head and neck cancer, and blood cancer. A dose is 0.5-50mg based on 1m<sup>2</sup> surface area of body daily.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&amp;Japio



(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-87746

(43)公開日 平成6年(1994)3月29日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 6 1 K 31/47	ADU	9360-4C		
C 0 7 D 495/22		9165-4C		
// C 0 7 D 491/22		7019-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2(全42頁)

(21)出願番号 特願平5-177010

(22)出願日 平成5年(1993)7月16日

(31)優先権主張番号 特願平4-189654

(32)優先日 平4(1992)7月16日

(33)優先権主張国 日本(JP)

(71)出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(71)出願人 000006884

株式会社ヤクルト本社

東京都港区東新橋1丁目1番19号

(72)発明者 寺沢 弘文

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

(72)発明者 佐藤 敬喜

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

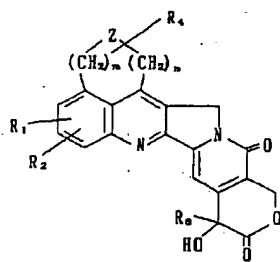
(74)代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗腫瘍剤

(57)【要約】 (修正有)

【構成】



【式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は水素原子、ヒドロキシル基、置換されてもよいアルキル基など、R<sub>3</sub>はC<sub>1</sub>~6アルキル基、R<sub>4</sub>は水素原子、保護基を有することもあるアミノ基など、Zは酸素原子、イオウ原子、CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>又はNR<sub>7</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は水素原子、C<sub>1</sub>~6アルキル基、R<sub>7</sub>は水素原子、C<sub>1</sub>~6アルキル基など、m及びnは0、1又は2を示す】で表される六環性カンプトシン誘導体又はその塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

【効果】 上記化合物又はその塩は抗腫瘍活性に優れ、

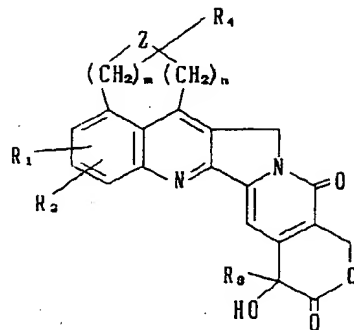
安全性が高く、水溶性であり、これを有効成分とする抗腫瘍剤は肺癌、消化器癌、卵巣癌、子宮癌、乳癌、肝癌、頭頸部癌、血液癌、腎癌、コウ丸腫瘍等の各種癌の治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)で表される化合物又はその\*

\*の塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

【化1】



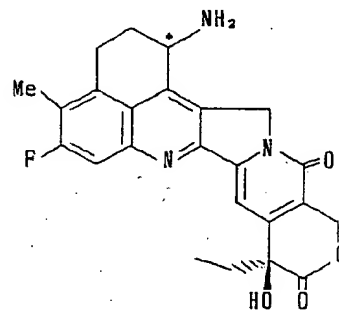
(1)

【式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、それぞれ水素原子；ヒドロキシル基；ヒドロキシル基、ハロゲン原子、ニトロ基もしくはシアノ基を有することもある炭素数1～6のアルキル基；炭素数1～6のアルケニル基；炭素数1～6のアルキニル基；炭素数1～6のアルコキシル基；炭素数1～6のアミノアルコキシル基；ハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；メルカプト基；アルキルチオ基；保護基を有することもあるアミノ基；アミノ部分に保護基もしくは炭素数1～6のアルキル基を有することもある炭素数1～6のアミノアルキル基；アミノ部分に保護基もしくは炭素数1～6のアルキル基を有することもある炭素数1～6のアミノアルキルアミノ基；炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシル基、アミノ基、ハロゲン原子、ニトロ基もしくはシアノ基を有することもある複素環を有する炭素数1～6のアルキル基；炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシル基、アミノ基、ハロゲン原子、ニトロ基もしくはシアノ基を有することもある複素環を有するカルボニル基；炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシル基、保護基を有することもあるアミノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基もしくは保護基を有することもある複素環を有する炭素数1～6のアルキルアミノ基；複素環の窒素原子もしくはアミノ部分に保護基もしくは炭素数1～6のアルキル基を有することもあるアミノ複素環基；複素環の窒素原子もしくはアミノ部分に保護基もしくは炭素数1～6のアルキル基を有することもある複素環アミノ基；又は保護基もしくは炭素数1～6のアルキル基を有することもあるカルボモイル基を示し、R<sub>3</sub>は、炭素数1～6のアルキル基を示し、R<sub>4</sub>は、水素原子；保護基を有することもあるアミノ基；保護基を有することもある炭素数1～6のアルキルアミノ基；保護基を有することもある炭素数1～6のアミノアルキル基；保護基を有することもある炭素数1～6のアルキルアミノアルキル基；スルホン酸基；又はカルボキシ基を示し、Zは、酸素原子；イオウ原子；CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>（R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>はそれぞれ水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を意味する）；又はNR<sub>7</sub>（R<sub>7</sub>は水素原子；炭素数1～6のアル

キル基；保護基を有することもある炭素数1～6のアミノアルキル基；保護基を有することもある炭素数1～6のアルキルアミノアルキル基；又はアミノ基の保護基を意味する）を示し、m及びnはそれぞれ0、1又は2を意味する。]

【請求項2】 下記式

【化2】



で表される(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン又はその塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、血液癌、胃癌、肺癌、卵巣癌等の各種癌の治療に有用な抗腫瘍剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】カンプトテカ・アクミナタ (Camptotheca acuminata) の樹皮、根、果実、葉などから単離されたカンプトテシンは、五環性のアルカロイドであり、核酸合成を阻害することによって抗腫瘍活性を示すことが知られている。しかしながら、米国で実施された臨床試験の結果、毒性の面で問題があり、医薬品としての開発は中止されている。その後、毒性の軽減や活性の増強を目的としたカンプトテシン誘導体の研究が世界的に進められているが、いまだ医薬品として実用化されているものはない。

【0003】ところで、カンプトテシンは水に難溶なため、医薬として投与する上で問題がある。カンプトテシンを水溶性化する一つの方法として、ラクトン環を開裂してカルボン酸のナトリウム塩とする方法が知られているが、このものは抗腫瘍活性が数分の一に減弱するという欠点を有しており、ラクトン環を開裂することなしに水溶化できるカンプトテシン誘導体が望まれている。

【0004】

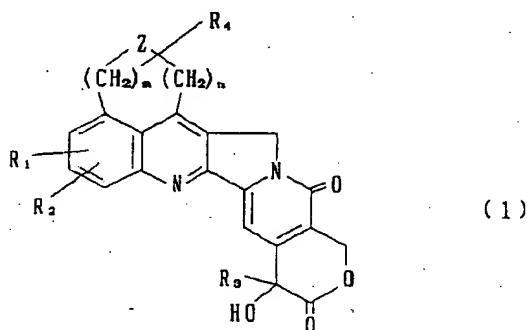
【課題を解決するための手段】かかる実情において本発明者らは、作用が優れ、安全性が高く、しかも医薬とし\*10

\*て投与するうえで望ましい物性を持つカンプトテシン誘導体を得べく種々研究を行った結果、カンプトテシンに水溶性基を有する環を一つ付加した6環性化合物が、カンプトテシンを凌駕する特性を有し、各種癌の治療剤として有用であることを見だし、本発明を完成した。

【0005】すなわち本発明は、次の一般式(1)で表される化合物又はその塩を有効成分とする抗腫瘍剤を提供するものである。

【0006】

【化3】



(1)

【0007】【式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、それぞれ水素原子；ヒドロキシル基；ヒドロキシル基、ハロゲン原子、ニトロ基もしくはシアノ基を有することもある炭素数1～6のアルキル基；炭素数1～6のアルケニル基；炭素数1～6のアルキニル基；炭素数1～6のアルコキシル基；炭素数1～6のアミノアルコキシル基；ハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；メルカプト基；アルキルチオ基；保護基を有することもあるアミノ基；アミノ部分に保護基もしくは炭素数1～6のアルキル基を有することもある炭素数1～6のアミノアルキル基；アミノ部分に保護基もしくは炭素数1～6のアルキル基を有することもある炭素数1～6のアミノアルキルアミノ基；炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシル基、アミノ基、ハロゲン原子、ニトロ基もしくはシアノ基を有することもある複素環を有する炭素数1～6のアルキル基；炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシル基、アミノ基、ハロゲン原子、ニトロ基もしくはシアノ基を有することもある複素環を有するカルボニル基；炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシル基、保護基を有することもあるアミノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基もしくは保護基を有することもある複素環を有する炭素数1～6のアルキルアミノ基；複素環の窒素原子もしくはアミノ部分に保護基もしくは炭素数1～6のアルキル基を有することもあるアミノ複素環基；複素環の窒素原子もしくはアミノ部分に保護基もしくは炭素数1～6のアルキル基を有することもある複素環アミノ基；又は保護基もしくは炭素数1～6のアルキル基を有することもあるカルバモイル基を示し、R<sub>3</sub>は、炭素数1～6のアルキル基を示し、R<sub>4</sub>は、

水素原子；保護基を有することもあるアミノ基；保護基を有することもある炭素数1～6のアルキルアミノ基；保護基を有することもある炭素数1～6のアミノアルキル基；保護基を有することもある炭素数1～6のアルキルアミノアルキル基；スルホン酸基；又はカルボキシル基を示し、Zは、酸素原子；イオウ原子；C(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub> (R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>はそれぞれ水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を意味する)；又はNR<sub>7</sub> (R<sub>7</sub>は水素原子；炭素数1～6のアルキル基；保護基を有することもある炭素数1～6のアミノアルキル基；保護基を有することもある炭素数1～6のアルキルアミノアルキル基；又はアミノ基の保護基を意味する)を示し、m及びnはそれぞれ0、1又は2を意味する。]

【0008】上記一般式(1)において、R<sub>1</sub>又はR<sub>2</sub>の好ましいものとしては、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシル基、メトキシル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アミノメチル基、ジメチルヒドラジノ基、モルホリン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基等が挙げられる。R<sub>3</sub>の好ましいものとしては、エチル基等が挙げられる。R<sub>4</sub>の好ましいものとしては、アミノ基、又は炭素数1～6のアルキルアミノ基、アミノアルキル基もしくはアルキルアミノアルキル基が、特にメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アミノメチル基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アミノエチル基、メチルアミノエチル基、ジメチルアミノエチル基等が挙げられる。Zの好ましいものとしては、メチレン、酸素原子、イオウ原子、イミノ、アルキルイミノ等が挙げられる。アミノ基の保護基の好ましいものとしては、ホルミル基、アセチル

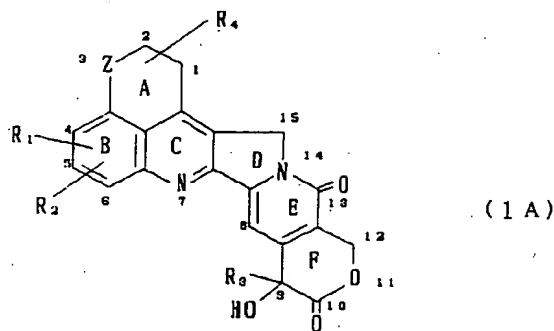
基、トリチル基、第三級ブトキシカルボニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、フタロイル基、トリフルオロアセチル基等が挙げられる。複素環基の好ましいものとしては、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾール、チアゾール、オキサゾ

\*ール、ピリジン等から導かれる基が挙げられる。

【0009】また、本発明化合物(1)のうち、A環が6員環である化合物(1A)が特に好ましい。

【0010】

【化4】

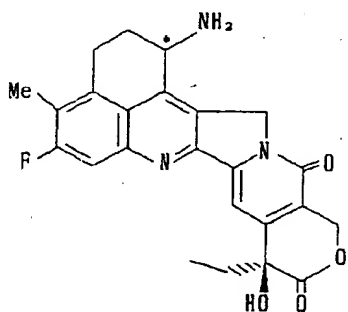


【0011】更に、本発明化合物(1)のうち、9位の不斉炭素原子に関する立体配置(F環の置換基)がS型である化合物が、作用の点から好ましい。

【0012】このうち、下記式

【0013】

【化5】

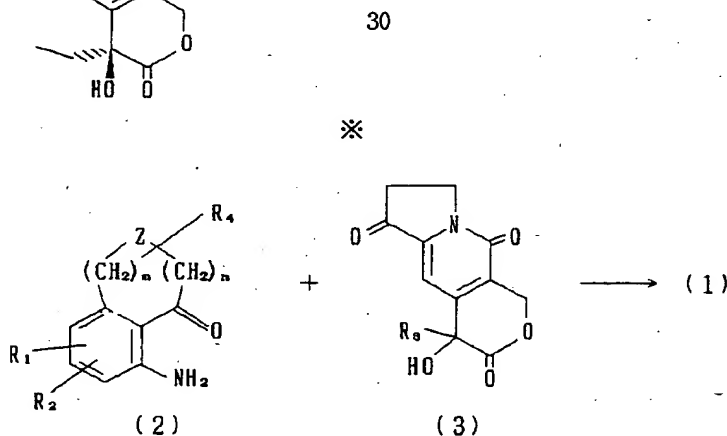


※【0014】で表わされる(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン又はその塩が特に好ましい。

【0015】一般式(1)の化合物は、次の反応式に例示する方法によって製造することができる。

【0016】

【化6】



【0017】すなわち、アミノケトン化合物(2)とピラノインドリジン化合物(3)をフリードレンダー反応によって縮合させることにより、化合物(1)が得られる。

【0018】アミノケトン化合物(2)は、公知化合物であるか、又は公知方法に準じて容易に調製される化合物である。化合物(2)と(3)の縮合閉環反応の条件は、酸又は塩基の存在下で常温ないし加熱する条件から適宜選択するのが適当である。使用できる溶媒としては、反応

に対して不活性ならば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルセロソルブ、ジエチルセロソルブ、ダイグライム等のエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、第三級ブタノール等の低級アルコール類；アセトアミド、ジメチルアセ

トアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；酢酸等を挙げることができるが、特にベンゼン、トルエン、酢酸等が好ましい。

【0019】使用できる酸としては、無機酸又は有機酸のいずれでもよい。無機酸としては、塩酸、硫酸等が挙げられる。有機酸としては、メタンスルホン酸、トリフロロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ピリジンパラトルエンスルホネート等のスルホン酸類；酢酸等のカルボン酸類等が挙げられるが、特にp-トルエンスルホン酸、ピリジンパラトルエンスルホネート、酢酸等が好ましい。ここで、酢酸を使用する場合は、溶媒を兼ねさせることもできる。

【0020】使用できる塩基としては、無機塩基又は有機塩基のいずれでもよい。無機塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウム等のアルカリ金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、水素化物等が挙げられる。有機塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三級ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の三級アルキルアミン類；N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の芳香族三級アミン類；ピリジン、1,8-ジアザビシクロウンデセン等を例示することができるが、特に炭酸カリウム、トリエチルアミン等が好ましい。

【0021】また、原料化合物(3)の中には、塩基に対して不安定な物もあり、そのような場合には十分に反応条件の設定に注意するのが好ましく、例えば氷冷等の比較的低温で反応を行う、反応時間を短縮する、酸性条件下で反応を行う等の検討をすべきである。反応温度は、20~150℃の範囲、特に80~120℃の範囲とするのが好ましい。しかしながら、上記のように原料の性質によっては氷冷下の温度が好ましいこともある。反応時間は1~48時間の範囲でよく、通常は1~24時間で完結する。代表的な条件としては、例えばピリジンパラトルエンスルホネートの存在下、ベンゼン、トルエン又は酢酸中で加熱還流する方法を挙げることができる。

【0022】なお、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>又はそれらの有する

置換基が、保護基を有するアミノ基の場合には、酸やアルカリによる加水分解又は還元反応によって保護基を除去することができる。アルコキシル基を有する化合物は、トルエン、ベンゼン等の不活性な溶媒中で塩化アルミニウム、臭化アルミニウム等で処理するか、臭化水素酸溶液中で加熱することによって、対応するヒドロキシ化合物に導くことができる。また、ニトロ基を有する化合物は、白金やパラジウムなどを用いて接触還元することにより、対応するアミノ化合物に導くことができる。更に、アミノ基を有する化合物は、酸性溶媒中で低温下、亜硝酸ナトリウム等で処理してジアゾ化し、得られたジアゾニウム塩溶液を加水分解することにより、対応するヒドロキシ化合物に導くことができる。また更に、アミノ基を有する化合物は、上記と同じ方法でジアゾニウム塩に導き、次いでザンドマイヤー反応を行うことにより、対応するハロゲン化合物に導くことができる。ザンドマイヤー反応は、一般に用いられている条件で、塩化第一銅や臭化第一銅等の試薬を用いて行えばよい。

【0023】化合物(1)は、所望によりアルカリ金属、アルカリ土類金属の水酸化物等を用いてそれらの塩に変換し、あるいはアミノ基等を有する塩基性化合物の場合は、塩酸、硫酸、磷酸等の無機酸又はギ酸、酢酸、メタンスルホン酸等の有機酸の塩に変換して、生理学的に許容される塩とすることができる。

【0024】次に実験例により、叙上のごとくして得られた化合物(1)の抗腫瘍効果及び安全性を示す。

#### 実験例1

P388マウス白血病細胞を、 $2.5 \times 10^3$  cells/wellになるように96ウェルマイクロプレートに播種し、24時間後に検体を添加し、MTT法〔J. Immunol. Methods, 65, 55~63 (1983)〕により細胞増殖抑制率を求めた。すなわち、その後、5%CO<sub>2</sub>下、37℃で3日間培養し、薬剤接触終了4時間前にMTT〔3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide〕を添加した。0.04NのHClを含むイソプロピルアルコールを200  $\mu$ l/ml加え、540nmにて吸光度を測定し、50%細胞増殖抑制濃度(IC<sub>50</sub>)値を求めた。この結果を表1に示す。

【0025】

【表1】

	IC <sub>50</sub> 値 (ng/ml)
実施例 2 の化合物 (isomer A)	3.38
" (isomer B)	12.40
実施例 4 の化合物 (isomer A)	9.21
" (isomer B)	27.80
実施例 7 の化合物 (isomer A)	11.40
" (isomer B)	11.90

## 【0026】 実験例 2

P388 (マウス白血病)、MKN28 (ヒト胃癌)、QG56 (ヒト肺癌) 又はHOC21 (ヒト卵巣癌) を、 $2.5 \times 10^3$  cells/well になるように96穴ウェルマイクロプレートに播種し、24時間後に実施例50の化合物を添加し、MTT法 [J. Immunol. Methods, 65, 55~63 (1983)] により、細胞増殖抑制率を求めた。すなわち、その後、5%CO<sub>2</sub>下、37℃で3日間培養し、薬剤接触終了4時間前にMTT [3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide] を添加した。0.04NのHClを含むイソプロピルアルコールを200  $\mu$ l/ml加え、540nmにて吸光度を測定し、50%細胞増殖抑制濃度(IC<sub>50</sub>値)を求めた。この結果を表2に示す。

【0027】

【表2】

Dose (mg/kg)	腫瘍増殖抑制率 (%)	死亡マウス
12.5	56.5	0/7
25	70.9	0/7
50	79.4	0/7
100	90.7	6/7

## 【0030】 実験例 4

実施例50の化合物を注射用蒸留水に溶解後、BALB/c雄性マウスの尾静脈内に一回投与し死亡数及び症状を14日間観察し、急性毒性を検討した。その結果、実施例50の化合物のLD<sub>50</sub>は90mg/kgであった。

【0031】 化合物(1)は、上記実験例1~4の結果から明らかなように抗腫瘍活性に優れ、また安全性が高く、水溶性であり、抗腫瘍剤として有用である。

【0032】 化合物(1)を有効成分とする本発明抗腫瘍剤は、例えば肺癌、消化器癌、卵巣癌、子宮癌、乳癌、肝癌、頭頸部癌、血液癌、腎癌、コウ丸腫瘍等の各種癌の治療剤として用いることができる。

【0033】 本発明の抗腫瘍剤は、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射等の各種注射剤として、あるいは経口投与、経皮投与等の種々の方法によって投与することができる。これらの投与方法の中では水性製剤による静脈内投与、及び経口投与が好ましい。水性製剤は薬理学的に許

\*

細胞	IC <sub>50</sub> 値 (ng/ml)
P388	0.58
MKN28	9.40
QG56	0.67
HOC21	12.80

## 【0028】 実験例 3

BALB/cマウス左鼠けい部皮下に  $1 \times 10^6$  個のマウス繊維肉腫Meth Aを移植し、7日後に実施例50の化合物を尾静脈内に1回投与した。14日後にマウスを屠殺し腫瘍重量を測定し、腫瘍増殖抑制率を求めた。その結果を表3に示す。

【0029】

【表3】

容される酸と酸付加物を形成させるか、ナトリウム等のアルカリ金属塩とすることで調製できる。経口投与の場合では遊離体のままでも、塩の型のいずれでも良い。製剤の調製方法としては投与方法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。本発明の抗腫瘍剤の剤型のうち経口用製剤としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を例示できる。注射剤の場合は製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤等を使用することもできる。これらの補助剤等を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としても良い。液体製剤としては、溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが、これらの製剤を調製する際、添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を使用することもできる。

【0034】 本発明抗腫瘍剤は、哺乳類、特にヒトの癌治療に用いることができ、ヒトに投与する場合、非経口



投与のときには、一般に1日当たり体表面積1 m<sup>2</sup>につき約0.5mgから50mg、好ましくは約1 mgから20mgの範囲で一回投与し、3〜4週毎に繰り返すのが望ましい。経口投与のときには、1日当たり体表面積1 m<sup>2</sup>につき約0.5mgから50mg、好ましくは約1 mgから20mgの範囲で一回投与し、適当な間隔で繰り返すのが望ましい。

【0035】

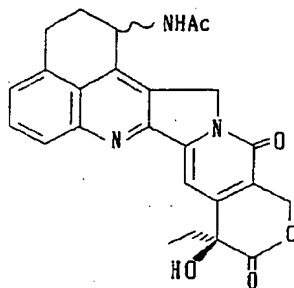
【実施例】次に実施例を挙げ、本発明を更に詳しく説明する。

【0036】実施例1

(9S)-1-アセチルアミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンの合成:

【0037】

【化7】



【0038】(1) 8-アセチルアミノ-1-テトラロン: 1-アセチルアミノテトラリン10gをアセトン400ml及び15%硫酸マグネシウム水溶液40mlの混合溶媒に溶解した後、0℃に保って過マンガン酸カリウム42gを加えさらに同温度で20分間攪拌した。溶媒を濃縮して得られた残渣に水800mlを加え析出物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで展開し目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物5.46gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ: 2.08-2.14(2H,m), 2.23(3H,s), 2.70(2H,t,J=6.8Hz), 2.97(2H,t,J=6.8Hz), 6.93(1H,d,J=6.8Hz), 7.44(1H,t,J=8.3Hz), 8.59(1H,d,J=8.3Hz)

【0039】(2) 8-アセチルアミノ-2-ヒドロキシイミノ-1-テトラロン: カリウム第三級ブトキシド316mgをテトラヒドロフラン(以下THFと略す) 18mlに懸濁後窒素気流下0℃に冷却して得られた反応液に、(1)で得られた化合物500mgをTHF 2mlに溶解した溶液を少量ずつ加えた。同温で10分間攪拌後、亜硝酸ブチル0.35mlを加え、50℃で1時間加熱攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加えた後、析出物を濾取して得られる粉末を10%塩酸水溶液に懸濁させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)の混合溶媒で展開し目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物320mgを得た。

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3440, 1698, 1678, 1608, 1580, 1518

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ: 2.26(3H,s), 3.08(4H,s), 6.98(1H,d,J=7.4Hz), 7.53(1H,t,J=7.7Hz), 8.64(1H,d,J=8.5Hz)

MASS m/z: 232(M<sup>+</sup>)

10 【0040】(3) 2,8-ジアセチルアミノ-1-テトラロ

ン: (2)で得られた化合物300mgを酢酸10ml及び無水酢酸10mlの混合溶媒に溶解した溶液に、室温下垂鉛末1gを加え、同温度で40分間攪拌した。不溶物を濾過により除き、濾液を濃縮して得られた残渣を酢酸エチル及びヘキサンを用いて再結晶することにより、標記化合物263mgを得た。

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3280, 1660, 1596, 1516

20 NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ: 1.6-2.0(1H,m), 2.11(3H,s), 2.23(3H,s), 2.6-3.0(1H,m), 3.1-3.4(2H,m), 4.6-4.8(1H,m), 6.93(1H,d,J=6.8Hz), 7.49(1H,t,J=8.3Hz), 8.59(1H,d,J=8.3Hz)

MASS m/z: 260(M<sup>+</sup>)

【0041】(4) 2-アセチルアミノ-8-アミノ-1-テトラロン: (3)で得られた化合物245mgを3N塩酸水溶液40mlに溶解し、60℃で1時間加熱攪拌した。反応液を0℃に冷却後、炭酸ナトリウムで中和しクロロホルムで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮して得られる残渣を酢酸エチル及びヘキサンを用いて再結晶することにより、標記化合物150mgを得た。

30 IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3424, 3304, 1668, 1632, 1558, 1508

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ: 1.6-2.0(1H,m), 2.09(3H,s), 2.6-3.2(3H,m), 4.41-4.67(1H,m), 6.47-6.71(2H,m), 7.12-7.26(1H,m)

MASS m/z: 218(M<sup>+</sup>)

【0042】(5) (9S)-1-アセチルアミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン: (4)で得られた化合物300mgをトルエン200mlに溶かした溶液に(S)-4-エチル-4-ヒドロキシ-7,8-ジヒドロ-1H-ピラノ[3,4-f]インドリジン-3,6,10(4H)-トリオン(以下トリオンと略す) 361mgを加え、ディーンスタークの装置を用い10分間加熱還流後、ピリジニウムp-トルエンスルホネート(以下PPTSと略す) 1mgを加え、更に24時間加熱還流した。放冷後、トルエンを濃縮して得られた残渣をクロロホルム-メタノール(10:1)の混液300mlに懸濁し、不溶物を濾過により除いた。濾液を濃縮して得られた残渣をメタノールを用いて粉末化することにより、標記化合物336mgを得た。

50 融点: 240℃以上(分解)

13

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3452, 1750, 1660

NMR(DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$ : 0.89(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.83-1.92(2H, m), 1.94(3H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 2.09-2.17(2H, m), 3.14-3.31(2H, m), 5.21(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.42(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.58-5.61(1H, d), 6.50(1H, br s), 7.35(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.52(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.79(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 8.02(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.52(1H, t,  $J=9.5\text{Hz}$ )

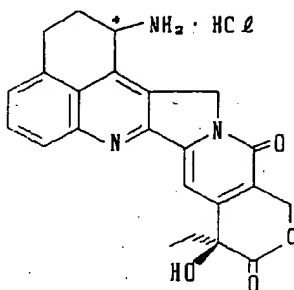
MASS  $m/z$ : 445( $M^+$ )

## 【0043】実施例2

(9S)-1-アミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成:

## 【0044】

## 【化8】



【0045】実施例(1)で得られた化合物300mgを6N-塩酸水溶液100mlに加えて得られた反応液を4時間加熱還流した。放冷後、反応液を濃縮して得られた残渣に水100mlを加え、不溶物をFALCON7105(0.22 $\mu\text{m}$ )を用いて除き、濾液を濃縮して得られた残渣を逆層高速液体クロマトグラフィー [CAPCELL PAK C18(資生堂製); アセトニトリル: 水: 1N塩酸 (20:80:2) で展開] で精製し、2種のジアステレオアイソマーを分離した。最初に溶出する画分を濃縮して得られる残渣を、メタノール及びアセトニトリルを用いて再沈殿することにより、標記化合物(アイソマーA)74mgを得た。次いで2番目に溶出する画分を同様に操作することにより、標記化合物(アイソマーB)90mgを得た。なお、以下の実施例においても同様に、逆層高速液体クロマトグラフィーにおいて先に溶出するアイソマーをA、後に溶出するアイソマーをBとする。

アイソマーA:

融点: 240°C以上(分解)

[ $\alpha$ ] $_D^{20}=+178^\circ$  ( $c=0.25, \text{H}_2\text{O}$ 中)IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3440, 1738, 1658

NMR(DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$ : 0.90(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.85-1.94(2H, m), 2.17-2.23(1H, m), 3.20-3.23(1H, m), 3.36-3.43(1H, m), 5.12(1H, br s), 5.42-5.46(3H, m), 5.94(1H, d,  $J=19\text{Hz}$ ), 6.53(1H, s), 7.38(1H, s), 7.61(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.85(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 8.09(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.77(3H, br)

MASS  $m/z$ : 403( $M^+$ )

14

[ $\alpha$ ] $_D^{20}=-38^\circ$  ( $c=0.25, \text{H}_2\text{O}$ 中)

アイソマーB:

融点: 240°C以上(分解)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3444, 1740, 1658

NMR(DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$ : 0.89(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.84-1.93(2H, m), 2.16-2.23(1H, m), 3.21-3.24(1H, m), 3.38-3.45(1H, m), 5.13(1H, br s), 5.42-5.49(3H, m), 5.98(1H, d,  $J=19\text{Hz}$ ), 7.38(1H, s), 7.61(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.86(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 8.09(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.77(3H, br)

MASS  $m/z$ : 403( $M^+$ )

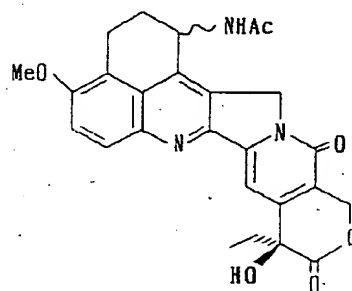
## 【0046】実施例3

(9S)-1-アセチルアミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メトキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンの合成:

## 【0047】

## 【化9】

20



【0048】(1) 2-ヒドロキシイミノ-5-メトキシ-8-ニトロ-1-テトラロン: 実施例1-(2)において、8-アセチルアミノ-1-テトラロンの代わりに5-メトキシ-8-ニトロ-1-テトラロン1.5gを用い、実施例1-(2)の場合と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物740mgを得た。

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3428, 3256, 1696, 1604, 1580, 1534

NMR(DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$ : 2.95(4H, s), 3.94(3H, s), 7.32(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ )

MASS  $m/z$ : 251( $M^+$ )

【0049】(2) 2,8-ジアセチルアミノ-5-メトキシ-1-テトラロン: 実施例1-(3)において、8-アセチルアミノ-2-ヒドロキシイミノ-1-テトラロンの代わりに上記(1)で得られた化合物500mgを用い、実施例1-(3)と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物225mgを得た。

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3432, 1696, 1642, 1532

NMR(CDCl $_3$ 中)  $\delta$ : 1.6-2.0(1H, m), 2.11(3H, s), 2.21(3H, s), 2.6-3.2(3H, m), 3.85(3H, s), 4.5-4.8(1H, m), 7.09(1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.55(1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ )

MASS  $m/z$ : 290( $M^+$ )

【0050】(3) 2-アセチルアミノ-8-アミノ-5-メトキ

15

シ-1-テトラロン：実施例1-(4)において、2,8-ジアセチルアミノ-1-テトラロンの代わりに上記(2)で得られた化合物200mgを用い、実施例1-(4)と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物130mgを得た。

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3444, 2940, 1632, 1564, 1534  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ 中)  $\delta$  : 1.6-2.0(1H,m), 2.08(3H,s), 2.6-3.4(3H,m), 3.77(3H,s), 4.52-4.61(1H,m), 6.52(1H,d,J=9.2Hz), 6.98(1H,d,J=9.2Hz)

MASS  $m/z$  : 248( $M^+$ )

【0051】(4) (9S)-1-アセチルアミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-4-メトキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン : (3)で得られた化合物125mg及びトリオン133mgを、実施例1-(5)と同様に24時間反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物207mgを得た。

融点 : 240°C以上 (分解)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3448, 1748, 1660, 1600  
NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ 中)  $\delta$  : 0.88(3H,dt,J=3.2,7.2Hz), 1.84-1.89(2H,m), 1.92(3H,d,J=4.8Hz), 2.06-2.07(2H,m), 3.07-3.08(2H,m), 4.00(3H,s), 5.20(2H,d,J=4.8Hz), 5.41(2H,d,J=4.8Hz), 5.52-5.54(1H,m), 6.48(1H,d,J=1.6Hz), 7.28(1H,d,J=2.4Hz), 7.77(1H,d,J=9.5Hz), 8.08(1H,d,J=9.5Hz), 8.44(1H,t,J=9.5Hz)

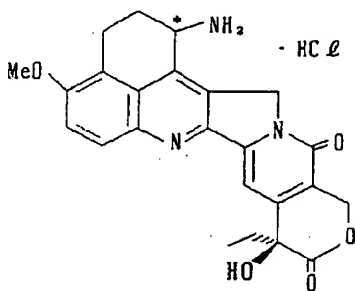
MASS  $m/z$  : 475( $M^+$ )

【0052】実施例4

(9S)-1-アミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-4-メトキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成 :

【0053】

【化10】



【0054】実施例3-(4)で得られた化合物102mgを実施例2と同様に6時間反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物をアイソマーA (50mg) 及びアイソマーB (44mg) としてそれぞれ得た。

アイソマーA :

融点 : 240°C以上 (分解)

$[\alpha]_D^{20} = +78^\circ$  ( $c=0.25, \text{H}_2\text{O}$ 中)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3448, 2936, 1740, 1658, 1598

16

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ 中)  $\delta$  : 0.90(3H,t,J=7.2Hz), 1.84-1.93(2H,m), 2.07-2.12(1H,m), 2.94-3.00(1H,m), 3.25-3.33(1H,m), 4.03(3H,s), 5.07(1H,br), 5.40-5.44(3H,m), 5.91(1H,d,J=19Hz), 7.32(1H,s), 7.83(1H,d,J=9.5Hz), 8.15(1H,d,J=8.8Hz), 8.75(3H,br)

MASS  $m/z$  : 433( $M^+$ )

アイソマーB :

融点 : 240°C以上 (分解)

$[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$  ( $c=0.25, \text{H}_2\text{O}$ 中)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3448, 1744, 1654

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ 中)  $\delta$  : 0.89(3H,t,J=7.2Hz), 1.84-1.91(2H,m), 2.06-2.12(1H,m), 2.95-3.01(1H,m), 4.03(3H,s), 5.07(1H,br), 5.41-5.44(3H,br s), 5.93(1H,d,J=19Hz), 7.32(1H,s), 7.84(1H,d,J=9.5Hz), 8.16(1H,d,J=8.8Hz), 8.78(3H,br)

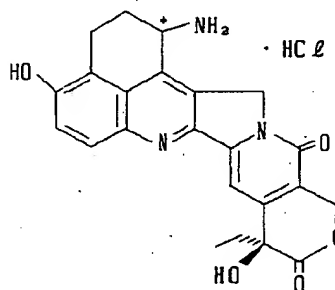
MASS  $m/z$  : 433( $M^+$ )

【0055】実施例5

(9S)-1-アミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-4,9-ジハイドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成 :

【0056】

【化11】



【0057】実施例3-(4)で得られた化合物90mgを、47%臭化水素酸水溶液30mlに加え、3時間加熱還流後、減圧下に溶媒を濃縮して得られた残渣に水30mlを加え、不溶物をFALCON7105(0.22  $\mu\text{m}$ )を用いて除去した。濾液を濃縮して得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィー (CAPCELL PAK C18 (資生堂製) ; アセトニトリル : 水 : 1N塩酸 (20 : 80 : 2) で展開) で精製することにより、標記化合物をアイソマーA (34mg) 及びアイソマーB (35mg) としてそれぞれ得た。

アイソマーA :

融点 : 240°C以上 (分解)

$[\alpha]_D^{20} = +135^\circ$  ( $c=0.2, \text{H}_2\text{O}$ 中)

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ 中)  $\delta$  : 0.89(3H,t,J=7.2Hz), 1.83-1.92(2H,m), 2.04-2.09(1H,m), 2.88-2.95(1H,m), 3.20-3.24(1H,m), 5.04(1H,br), 5.43(3H,m), 5.89(1H,d,J=19Hz), 7.29(1H,s), 7.61(1H,d,J=8.7Hz), 7.99(1H,d,J=9.5Hz), 8.71(3H,br), 10.5(1H,br)

17

MASS m/z : 419(M<sup>+</sup>)

アイソマー-B :

融点 : 240℃以上 (分解)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -6.0° (c=0.2, H<sub>2</sub>O中)

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中) δ : 0.89(3H, t, J=7.2Hz), 1.84-1.91(2H, m), 2.07-2.09(1H, m), 2.88-2.95(1H, m), 3.21-3.24(1H, m), 5.05(1H, br), 5.39-5.47(3H, m), 5.88(1H, d, J=1.9Hz), 7.29(1H, s), 7.61(1H, d, J=8.7Hz), 7.98(1H, d, J=8.7Hz), 8.68(3H, br), 10.5(1H, br)

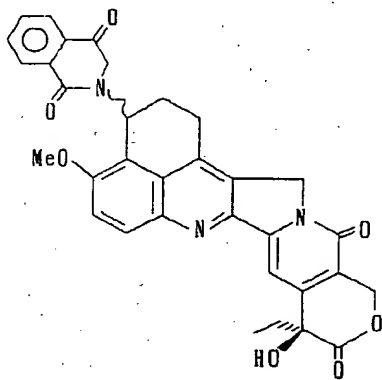
MASS m/z : 419(M<sup>+</sup>)

## 【0058】実施例6

(9S)-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メトキシ-3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンの合成 :

## 【0059】

## 【化12】



【0060】(1) 4-ヒドロキシ-5-メトキシ-8-ニトロ-1-テトラロン : 5-メトキシ-8-ニトロ-1-テトラロン (特開平1-279891号公報) 2.0g及びN-ブromoコハク酸イミド 2.05gを50mlの四塩化炭素に加えた後、触媒量の過酸化ベンゾイルを加え、4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、クロロホルム50mlを加え、10%水酸化ナトリウム、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣に、テトラヒドロフラン5ml、エタノール5ml、水8ml及び炭酸カルシウム250mgを加え、16時間加熱還流後、溶媒を濃縮した。残渣に水50mlを加えクロロホルムで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル(4:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物1.49gを淡黄色粉末として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.2-2.4(2H, m), 2.5-2.7(2H, m), 3.0-3.2(1H, m), 4.00(3H, s), 5.29(1H, s), 7.09(1H, d, J=8.8Hz), 7.52(1H, d, J=8.8Hz)

18

【0061】(2) 8-アミノ-5-メトキシ-4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-テトラロン : (1)で得られた化合物424mg、フタルイミド288mg、トリフェニルホスフィン517mgを20mlの乾燥THFに加え、氷浴中で冷却しながら、0.34mlのアゾジカルボン酸ジエチル(以下DEADと略す)のTHF溶液を徐々に加えた。同温で30分間攪拌後、水30mlを加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣にジオキサン50ml及びエタノール50mlを加え、10%パラジウム-炭素280mgを加えて接触水素添加を行った後、触媒を濾去し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル(9:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物306mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.1-3.2(4H, m), 3.36(3H, s), 5.70(1H, m), 6.56(1H, d, J=9Hz), 6.86(1H, d, J=9Hz), 7.6-7.8(4H, m)

【0062】(3) (9S)-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メトキシ-3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン : トルエン30mlに(2)で得られた化合物306mg及びトリオン220mgを加え、触媒量のPPTSを添加した後、デーンスターク装置を用いて6時間加熱還流した。反応液を冷却し、析出物を濾取することにより、標記化合物390mgを得た。

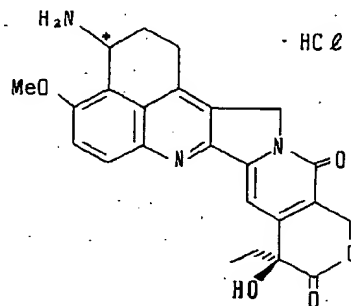
NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.04(3H, t, J=7.6Hz), 1.8-2.0(2H, m), 2.3-2.4(1H, m), 2.5-2.56(1H, m), 3.1-3.2(1H, m), 3.3-3.41(1H, m), 3.87(3H, s), 5.25(2H, s), 5.31, 5.75(2H, ABq, J=15.9Hz), 6.05(1H, m), 7.52(1H, d, J=9.5Hz), 7.6-7.8(5H, m), 8.28(1H, d, J=9.5Hz)

## 【0063】実施例7

(9S)-3-アミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メトキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成 :

## 【0064】

## 【化13】



【0065】実施例6の(3)で得られた化合物224mgをク

ロホルム14mlに溶解し、メタノール10mlを加えた後、1.2mlのヒドラジン1水和物を加え2時間攪拌した。溶媒を濃縮後、残渣に5N塩酸7mlを加え1時間加熱還流した。冷後、水10mlを加え不溶物を濾過により除き、濾液を濃縮して得られた残渣を、高速液体クロマトグラフィー〔CAPCELL PAK C18; アセトニトリル-水-1N塩酸(20:80:1)で展開〕で精製し、標記化合物をアイソマーA(94mg)及びアイソマーB(80mg)として得た。

アイソマーA:

融点: 215°C以上(分解)

NMR(CD<sub>3</sub>OD中)  $\delta$ : 1.00(3H, t, J=7.2Hz), 1.95(2H, m), 2.4-2.5(1H, m), 2.5-2.6(1H, m), 3.2-3.4(2H, m), 4.12(3H, s), 5.17(1H, m), 5.23, 5.32(2H, ABq, J=19.1Hz), 5.37, 5.55(2H, ABq, J=16.7Hz), 7.62(1H, s), 7.85(1H, d, J=9.5Hz), 8.28(1H, d, J=9.5Hz)

アイソマーB:

融点: 180°C以上(分解)

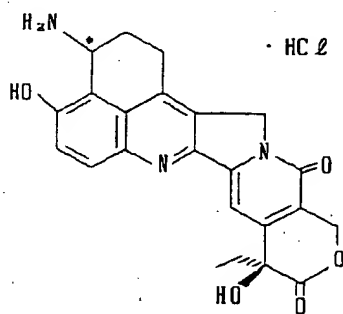
NMR(CD<sub>3</sub>OD中)  $\delta$ : 1.01(3H, t, J=7.1Hz), 1.97(2H, m), 2.3-2.45(1H, m), 2.5-2.6(1H, m), 3.2-3.4(2H, m), 4.16(3H, s), 5.18(1H, m), 5.25, 5.38(2H, ABq, J=19.1Hz), 5.39, 5.57(2H, ABq, J=16.7Hz), 7.67(1H, s), 7.89(1H, d, J=9.5Hz), 8.31(1H, d, J=9.5Hz)

#### 【0066】実施例8

(9S)-3-アミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-4,9-ジヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成:

【0067】

【化14】



【0068】実施例7で得たアイソマーA94mgを酢酸25mlに溶かし、47%臭化水素酸20mlを加えた後、30時間加熱還流した。溶媒を溜去した後、水10mlを加え、不溶物を濾去した。濾液を高速液体クロマトグラフィー〔CAPCELL PAK C18; アセトニトリル-水-1N塩酸(20:80:1)で展開〕で精製し、目的物を含む画分を濃縮後、残渣をメタノール-エタノール-酢酸エチルを用いて再沈澱することにより、標記化合物をアイソマーA(17mg)として得、これと同様の操作で、実施例7のア

イソマーB68mgから標記化合物をアイソマーB(11mg)として得た。

アイソマーA:

融点: 170°C以上(分解)

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中)  $\delta$ : 0.89(3H, t, J=7.2Hz), 1.82(2H, m), 2.1-2.2(1H, m), 2.4-2.6(1H, m), 3.15-3.35(2H, m), 4.93(1H, m), 5.21, 5.33(2H, ABq, J=19.1Hz), 5.41, 5.45(2H, ABq, J=15.9Hz), 7.28(1H, s), 7.64(1H, d, J=9.5Hz), 8.20(1H, d, J=9.5Hz), 8.25-8.35(3H, m)

10 アイソマーB:

融点: 195°C以上(分解)

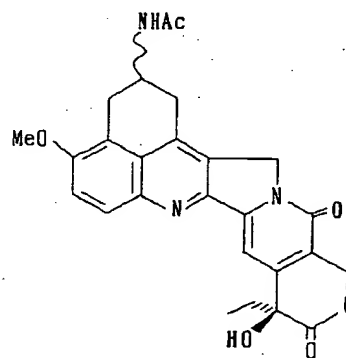
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中)  $\delta$ : 0.89(3H, t, J=7.6Hz), 1.8-2.0(2H, m), 2.1-2.2(1H, m), 2.4-2.6(1H, m), 3.15-3.35(2H, m), 4.94(1H, m), 5.21, 5.34(2H, ABq, J=19.1Hz), 5.43(2H, s), 7.28(1H, s), 7.65(1H, d, J=9.5Hz), 8.10(1H, d, J=9.5Hz), 8.25-8.35(3H, m)

#### 【0069】実施例9

(9S)-2-アセチルアミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メトキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンの合成:

【0070】

【化15】



30

40

【0071】(1) 2-アセチルアミノ-8-メトキシテトラリン: 8-メトキシ-2-テトラロン〔J. Chem. Soc., 2636(1965)〕5.18gをメタノール100mlに溶解した溶液に、水素化シアノホウ素ナトリウム560mg及び酢酸アンモニウム4.86gを加え室温で89時間攪拌した。反応液を氷冷し、濃塩酸でpHを1以下に調整後水500mlを加えエーテルで洗浄後、水層を水酸化カリウムでpH10以上に調整し、エーテルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮して得られた残渣を塩化メチレン50mlに溶解した後、ピリジン2ml及び無水酢酸2.4mlを加え室温にて1時間攪拌した。反応液を10%塩酸水溶液、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮し残渣を酢酸エチル及びヘキサンを用いて再結晶することにより、標記化合物2.47gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.75-2.11 (2H, m), 1.98 (3H, s), 2.49-2.58 (1H, m), 2.79-3.32 (3H, m), 3.80 (3H, s), 4.21-4.37 (1H, m), 6.62-6.76 (2H, m), 7.12 (1H, t, J=7.9Hz)

【0072】(2) 2-アセチルアミノ-8-メトキシ-5-ニトロテトラリン: 無水酢酸20mlを0℃に冷却し、発煙硝酸1.75mlをゆっくり加えさらに濃硫酸1滴を加えた溶液に、(1)で得られた化合物2.2gを少量ずつ加え、20分間攪拌した。次いで25%水酸化ナトリウム水溶液40mlを反応液に加え30分間攪拌した。析出物を濾取し水で洗浄後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール=80:1の混合溶媒で展開し目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物770mgを得た。

融点: 207-210℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.6-2.2 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.3-2.6 (1H, m), 3.10-3.24 (3H, m), 3.89 (3H, s), 4.26 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=9.1Hz), 7.96 (1H, d, J=8.9Hz)

【0073】(3) 2,5-ジアセチルアミノ-8-メトキシテトラリン: (2)で得られた化合物320mgを酢酸5mlと無水酢酸5mlの混合溶媒に溶解後、10%パラジウム炭素80mgを加え5時間接触水素添加を行う。触媒を濾過により除き、濾液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムを用いて再結晶することにより、標記化合物190mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.6-2.2 (2H, m), 1.96 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.4-2.9 (4H, m), 3.80 (3H, s), 4.0-4.4 (1H, m), 6.68 (1H, d, J=8.5Hz), 7.18 (1H, d, J=8.5Hz)

【0074】(4) 3,8-ジアセチルアミノ-5-メトキシ-1-テトラロン: (3)で得られた化合物190mgをアセトン16mlと15%硫酸マグネシウム水溶液4mlの混液に懸濁し、過マンガン酸カリウム543mgを加えた後、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水150mlを加えクロロホルムで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣を酢酸エチル及びヘキサンを用いて再結晶することにより、標記化合物124mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.96 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.6-3.4 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.4-4.7 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=9.2Hz), 8.61 (1H, d, J=9.2Hz)

【0075】(5) 3-アセチルアミノ-8-アミノ-5-メトキシ-1-テトラロン: (4)で得られた化合物102mgを3N-塩酸水溶液20mlに加え、60℃で2時間加熱攪拌した。反応液を0℃に冷却し炭酸ナトリウムで中和した後、クロロホルムで抽出し、抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(40:1)で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物66mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.94 (3H, s), 2.51-3.34 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.06-4.75 (1H, m), 6.55 (1H, d, J=9.0Hz), 7.00

(1H, d, J=9.0Hz)

【0076】(6) (9S)-2-アセチルアミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メトキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン: (5)で得られた化合物126mg及びトリオン134mgを実施例1-(5)と同様に24時間反応させ、後処理することにより、標記化合物103mgを得た。

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3392, 1748, 1660, 1600

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>中) δ : 0.89 (3H, t, J=7.3Hz), 1.85 (3H, s), 1.87-1.93 (2H, m), 2.67-2.81 (1H, m), 3.02-3.09 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.22 (1H, br), 5.09-5.25 (2H, m), 5.37-5.46 (2H, m), 6.47 (1H, br s), 7.29 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=9.3Hz), 8.03 (1H, d, J=9.3Hz), 8.13 (1H, br)

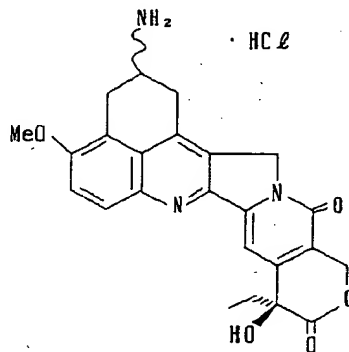
MASS m/z: 475(M<sup>+</sup>)

【0077】実施例10

(9S)-2-アミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メトキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成:

【0078】

【化16】



【0079】実施例9で得られた化合物48mgを実施例2と同様に6時間反応させ、後処理することにより、標記化合物42mgを得た。

融点: 240℃以上(分解)

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3440, 1744, 1658, 1592

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>中) δ : 0.89 (3H, t, J=7.3Hz), 1.83-1.93 (2H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 3.26-3.33 (1H, m), 3.76 (1H, br), 4.00 (3H, s), 5.15-5.26 (2H, m), 5.43 (2H, s), 7.30 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=9.3Hz), 8.09 (1H, d, J=9.3Hz), 8.55 (3H, br)

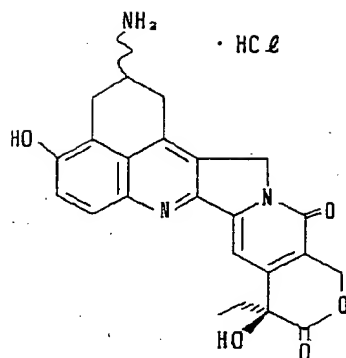
MASS m/z: 433(M<sup>+</sup>)

【0080】実施例11

(9S)-2-アミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-4,9-ジヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成:

【0081】

## 【化17】



【0082】実施例9で得られた化合物46mgを実施例5と同様に反応させ、後処理することにより、標記化合物18mgを得た。

融点：240℃以上（分解）

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3420, 1742, 1658, 1590

NMR (DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$  : 0.89(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.85-1.92(2H, m), 2.91-2.98(1H, m), 3.24-3.31(1H, m), 3.75(1H, br), 5.23(2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 5.42(2H, s), 7.27(1H, s), 7.55(1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.93(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.48(3H, br s), 10.5(1H, br s)

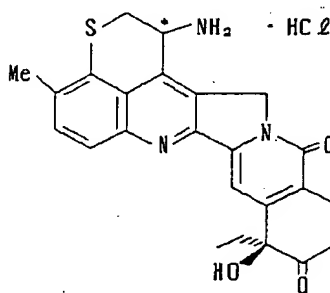
MASS  $m/z$  : 419( $M^+$ )

## 【0083】実施例12

(9S)-1-アミノ-9-エチル-1,2-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-12H-チノ[4,3,2-de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成：

## 【0084】

## 【化18】



【0085】(1) 3,5-ジアセチルアミノ-8-メチル-4-チオクロマノン：153mgのカリウム-*t*-ブトキシドを含むTHF溶液3mlに、窒素気流下0℃で攪拌しながら、5-アセチルアミノ-8-メチル-4-チオクロマノン〔J. Heterocyclic Chem., 11, 515(1974)〕291mgを含むTHF溶液9mlを加え、5分間攪拌後、亜硝酸*n*-ブチル0.22mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液にエーテル20mlを加え、1時間攪拌した後、析出物を濾取し、エーテルでよく洗浄した。析出物を酢酸20mlと無水酢酸20mlの混液に溶か

し、室温で攪拌しながら、亜鉛末約200mgを徐々に加え、更に0.5時間攪拌した。不溶物を濾去後、溶媒を溜去し、クロロホルム20mlを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を溜去後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)の混合溶媒で展開して、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物109mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$  : 2.12(3H, s), 2.23(3H, s), 2.26(3H, s), 3.06(1H, dd,  $J=12.5\text{Hz}, 13.7\text{Hz}$ ), 3.60(1H, dd,  $J=4.4\text{Hz}, 12.5\text{Hz}$ ), 4.94(1H, ddd,  $J=4.4\text{Hz}, 4.9\text{Hz}, 13.7\text{Hz}$ ), 6.82(1H, m), 7.29(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.39(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

【0086】(2) 3-アセチルアミノ-5-アミノ-8-メチル-4-チオクロマノン：(1)で得られた化合物109mgを6N塩酸10mlに加え、90℃で20分間攪拌した。冷却後、水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル(4:1)の混合溶媒で展開して、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物51mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$  : 2.09(3H, s), 2.16(3H, s), 2.98(1H, m), 3.60(1H, m), 4.6-5.0(1H, m), 6.33(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.02(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

【0087】(3) (9S)-1-アミノ-9-エチル-1,2-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-12H-チノ[4,3,2-de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩：(2)で得られた化合物45mg及びトリオン47mgをトルエン10mlに加え、触媒量のPPTSを添加後、ディーンスターク装置を用いて15時間加熱還流した。反応液を冷却し、溶媒を溜去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(98:2)で展開して、目的物を含む画分を濃縮して得られた残渣に、6N塩酸10mlを加え4時間攪拌した。溶媒を濃縮後、水10mlを加え不溶物を濾過により除き、濾液を高速液体クロマトグラフィー〔CAPCELL PAK C18; アセトニトリル-水-1N塩酸(20:80:1)で展開〕で精製し、標記化合物をアイソマーA(37mg)及びアイソマーB(36mg)として得た。

アイソマーA：

融点：210℃以上（分解）

NMR (DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$  : 0.89(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.8-1.95(2H, m), 3.5-3.65(2H, m), 5.38(1H, m), 5.43, 5.89(2H, AB q,  $J=19.5\text{Hz}$ ), 5.44(2H, s), 6.53(1H, s), 7.34(1H, s), 7.78(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.96(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.88(3H, m)

アイソマーB：

融点：224℃以上（分解）

NMR (DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$  : 0.89(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.8-1.95(2H, m), 3.54(1H, dd,  $J=14.2\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$ ), 3.63(1H, dd,  $J=14.2\text{Hz}, 3.4\text{Hz}$ ), 5.39(1H, m), 5.45(2H, m), 5.47, 5.92(2H, AB

25

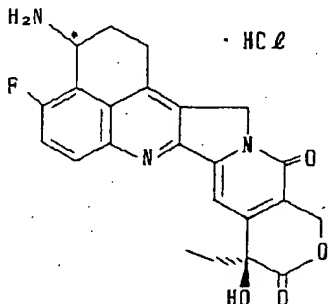
q, J=19.5Hz), 6.54(1H, s), 7.36(1H, s), 7.79(1H, d, J=8.8Hz), 7.97(1H, d, J=8.8Hz), 8.94(3H, m)

## 【0088】実施例13

(9S)-3-アミノ-4-フルオロ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成:

## 【0089】

## 【化19】



【0090】(1) 2-フルオロシナミックアシッド メチルエステル: 2-フルオロ桂皮酸15gをメタノール100ml中に懸濁させ、0℃に保って塩化チオニル1.7gをゆっくりと加えた。滴下終了後0℃で30分間攪拌した後、室温で更に4時間攪拌した。溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで展開し目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物17.8gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ: 3.82(3H, s), 6.54(1H, d, J=16.2Hz), 6.97-7.63(4H, m), 7.82(1H, d, 16.2Hz)

【0091】(2) 3-(2-フルオロフェニル)プロパノイックアシッド メチルエステル: (1)で得られた化合物17.8gをメタノール200mlに溶かし、6gの10%パラジウム-炭素を触媒として接触水素添加を行った。触媒を濾去し溶媒を留去することにより、標記化合物14.7gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ: 2.53-2.72(2H, m), 2.8-3.1(2H, m), 3.67(3H, s), 6.97-7.28(4H, m)

【0092】(3) 3-(2-フルオロフェニル)プロパノール: 2.2gのリチウムアルミニウムヒドライドを110mlの乾燥THFに懸濁させ、室温で1時間攪拌した後、(2)で得られた化合物5gのTHF溶液(40ml)を15分間かけて加えた。室温で12時間攪拌した後、20mlの酢酸エチルを加えて更に3時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液5mlを加えて30分攪拌した後、析出物を濾去した。濾液を水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、標記化合物4.27gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ: 1.6-2.1(2H, m), 2.75(2H, t, J=7.5Hz), 3.68(2H, t, J=6.34Hz), 6.8-7.6(4H, m)

【0093】(4) 3-(2-フルオロフェニル)プロピル トシレート: 乾燥ピリジン200mlに(3)で得られた化合物17.75gを溶解し、0℃でトシルクロリド24.25gをゆっく

26

りと加え、室温で3時間攪拌した。エーテル300mlを加え水で洗浄した後、6N塩酸を酸性を示すまで加えて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去することにより、標記化合物31.3gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ: 1.8-2.2(2H, m), 2.45(3H, s), 2.68(2H, t, J=7.8Hz), 4.04(2H, t, J=6.2Hz), 6.8-7.4(4H, m), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.79(2H, d, J=8Hz)

【0094】(5) 4-(2-フルオロフェニル)ブタノニトリル: ジメチルスルホキシド(以下DMSOと略)35mlに9.89gのシアン化ナトリウムを溶解させ、室温で(4)で得られた化合物31.2gのDMSO溶液70mlを滴下し12時間攪拌した。水500mlを加え、エーテル200mlで2回抽出した後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を留去することにより、標記化合物15.4gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ: 1.8-2.2(2H, m), 2.15-2.42(2H, m), 2.81(2H, t, J=7.65Hz), 6.8-7.3(4H, m)

【0095】(6) 4-(2-フルオロフェニル)ブタノイックアシッド: 5%水酸化ナトリウム水溶液400mlとジエチレングリコールモノエチルエーテル400mlの混液に(5)で得られた化合物15.4gを加え、3.5時間加熱還流した後、室温まで冷却しエーテルで洗浄した。水層に濃塩酸を加え酸性にした後、酢酸エチル500mlで2回抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を留去することにより、標記化合物15.9gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ: 1.75-2.15(2H, m), 2.28-2.55(2H, m), 2.71(2H, t, J=7.43Hz), 6.8-7.4(4H, m)

【0096】(7) 5-フルオロ-1-テトラロン: 200gのポリリン酸を80℃に加熱し攪拌しながら(6)で得られた化合物15.9gを1時間かけて加え、さらに同温で1時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎクロロホルムで抽出した後、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を留去することにより、標記化合物14.1gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ: 2.16(2H, m), 2.67(2H, t, J=6.3Hz), 2.96(2H, t, J=6.3Hz), 7.20-7.31(2H, m), 7.84(1H, d, J=7.81Hz)

【0097】(8) 5-フルオロ-8-ニトロ-1-テトラロン: 濃硫酸100mlに(7)で得られた化合物14gを溶かし-5℃に冷却した後、硝酸カリウム9.05gの濃硫酸溶液80mlを、内温を5℃以下に保ちながら滴下した。滴下終了後さらに30分間攪拌した後反応液を氷水中に注ぎクロロホルムで抽出した後、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を留去した。残渣をメタノールから再結晶することにより、標記化合物9.15gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ: 2.18-2.24(2H, m), 2.74(2H, t, J=6.3Hz), 2.99(2H, t, J=6.3Hz), 7.29(1H, t, J=8.3Hz), 7.38(1H, dd, J=4.4Hz, 8.8Hz)



27

【0098】(9) 5-フルオロ-8-ニトロ-4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-テトラロン：四塩化炭素20mlに、(8)で得られた化合物323mg、N-ブロモスクシイミド323mg及び触媒量の過酸化ベンゾイルを加え、4.5時間加熱還流した。室温まで冷却した後クロロホルム30mlを加え、冷3%水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を留去した。残渣を15mlのジメチルホルムアミド（以下DMFと略）に溶かし0℃に冷却した後、100mgのアジ化ナトリウムを少量ずつ加え、0℃で30分間さらに室温で1時間攪拌した後、水30mlを加えた。エーテルで2回抽出した後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル

(4:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより、4位アジド体308mgを得た。得られたアジド体にベンゼン10ml、トリフェニルホスフィン390mg、無水フタル酸220mgを加え、7時間加熱還流した後、37mgのテトラ-n-ブチルアンモニウムシアニドを加え、さらに12時間加熱還流した。室温まで冷却した後酢酸エチル20mlを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物395mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ: 2.51-2.62(2H,m), 2.78-2.84(1H,m), 3.06-3.10(1H,m), 5.87(1H,t,J=5.0Hz), 7.28(1H,t,J=8.8Hz), 7.51(1H,dd,J=4.4Hz,8.8Hz), 7.74-7.78(2H,m), 7.82-7.87(2H,m)

【0099】(10) 8-アミノ-5-フルオロ-4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-テトラロン：(9)で得られた化合物320mgにジオキサン9mlとエタノール15mlを加え、10%パラジウム-炭素290mgを加えて接触水素添加を行った後、触媒を濾去し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物206mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ: 2.3-2.55(2H,m), 2.61-2.70(1H,m), 2.85-2.30(1H,m), 5.78(1H,m), 6.59(1H,dd,J=4.4Hz,8.8Hz), 6.96(1H,t,J=8.8Hz), 7.65-7.75(2H,m), 7.75-7.85(2H,m)

【0100】(11) (9S)-9-エチル-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン：トルエン10mlに(10)で得られた化合物74mg及びトリオン66mgを実施例1-(5)と同様に15時間反応させ、後処理することにより、標記化合物120mgを得た。

28

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中) δ: 0.90(3H,t,J=7.3Hz), 1.89(2H,m), 2.36(1H,m), 2.45-2.5(1H,m), 3.25-3.4(2H,m), 5.34(2H,s), 5.45(2H,s), 5.99(1H,m), 7.36(0.5H,s), 7.37(0.5H,s), 7.69(1H,t,J=9.3Hz), 7.86(4H,s), 8.18(1H,d,J=5.4Hz,9.3Hz)

【0101】(12) (9S)-3-アミノ-4-フルオロ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩：(11)で得られた化合物120mgをクロロホルム7ml、メタノール5mlの混液に溶かし、ヒドラジン1水和物0.7mlを加え1時間加熱還流した。反応液を濃縮乾固した後、残渣に4N塩酸7mlを加え1時間加熱還流した。反応液を濃縮乾固した後、残渣に水10mlを加え不溶物を濾去した。濾液を実施例7と同様の方法で精製し、標記化合物をアイソマーA(32mg)及びアイソマーB(20mg)として得た。

アイソマーA：

融点：196℃以上（分解）

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中) δ: 0.90(3H,t,J=7.3Hz), 1.87(2H,m), 2.15-2.30(1H,m), 2.4-2.6(1H,m), 3.3-3.5(2H,m), 5.08(1H,m), 5.26, 5.40(2H,ABq,J=19.0Hz), 5.44(2H,s), 7.35(1H,s), 7.88(1H,t,J=9.3Hz), 8.30(1H,dd,J=5.5Hz,9.3Hz), 8.70(3H,m)

アイソマーB：

融点：215℃以上（分解）

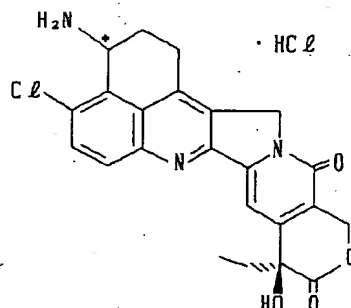
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中) δ: 0.89(3H,t,J=7.3Hz), 1.88(2H,m), 2.15-2.30(1H,m), 2.4-2.6(1H,m), 3.3-3.4(2H,m), 5.08(1H,m), 5.28, 5.40(2H,ABq,J=19Hz), 5.45(2H,s), 7.36(1H,s), 7.89(1H,t,J=9.3Hz), 8.30(1H,dd,J=5.4Hz,9.3Hz), 8.65(3H,m)

【0102】実施例14

(9S)-3-アミノ-4-クロロ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成：

【0103】

【化20】



【0104】(1) 5-クロロ-8-ニトロ-4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-テトラロン：四塩化炭素20ml

1に5-クロロ-8-ニトロ-1-テトラロン403mg、N-ブロモスクシイミド412mg及び触媒量の過酸化ベンゾイルを加え、6時間加熱還流した。室温まで冷却した後クロロホルム30mlを加え、冷3%水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を留去した。残渣を10mlのDMFに溶かし0℃に冷却した後、140mgのアジ化ナトリウムを少量ずつ加え、0℃で30分さらに室温で1時間攪拌した後、水30mlを加えた。エーテルで2回抽出した後水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより、4位アジド体450mgを得た。得られたアジド体にベンゼン20ml、トリフェニルホスフィン487mg、無水フタル酸275mgを加え、7時間加熱還流した後40mgのテトラ-n-ブチルアンモニウムシアニドを加え、さらに12時間加熱還流した後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物356mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.40-2.48(1H,m), 2.56-2.67(1H,m), 2.75-2.83(1H,m), 2.96-3.75(1H,m), 5.83(1H,dd,J=2.9Hz,4.9Hz), 7.46(1H,d,J=8.3Hz), 7.63(1H,d,J=8.3Hz), 7.74-7.78(2H,m), 7.82-7.84(2H,m)

【0105】(2) 8-アミノ-5-クロロ-4-(1,3-ジオキソインドリン-2-イル)-1-テトラロン : (1)で得られた化合物320mgにジオキササン9mlとエタノール15mlを加え、10%パラジウム-炭素200mgを加えて接触水素添加を行った後、触媒を濾去し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物176mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.4-3.3(4H,m), 5.72(1H,m), 6.60(1H,d,J=8.3Hz), 7.17(1H,d,J=8.3Hz), 7.6-7.9(4H,m)

【0106】(3) (9S)-3-アミノ-4-クロロ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩 : トルエン15mlに(2)で得られた化合物176mg及びトリオン135mgを実施例1-(5)と同様に16時間反応させ、後処理することにより、(9S)-9-エチル-4-クロロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-3-(1,3-ジオキソインドリン-2-イル)-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン193mgを3位異性体の混合物として得た。得られた混合物171mgを実施例13-(12)と同様に処理することにより、標記化合物をアイソマーA(63mg)及びアイソマーB(59mg)として得た。

アイソマーA :

融点 : 190℃以上(分解)

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中) δ : 0.89(3H,t,J=7.3Hz), 1.86(2H,m), 2.24(1H,m), 2.61(1H,m), 3.2-3.5(2H,m), 5.09(1H,m), 5.23,5.39(2H,ABq,J=19.5Hz), 5.44(2H,s), 7.35(1H,s), 7.98(1H,d,J=9.3Hz), 8.23(1H,d,J=9.3Hz), 8.69(3H,m)

アイソマーB :

融点 : 215℃以上(分解)

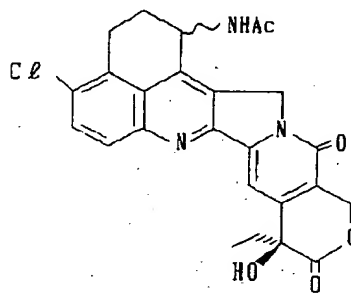
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中) δ : 0.88(3H,t,J=7.3Hz), 1.88(2H,m), 2.24(1H,m), 2.54(1H,m), 3.3-3.5(2H,m), 5.12(1H,m), 5.27,5.42(2H,ABq,J=19.0Hz), 5.45(2H,s), 7.36(1H,s), 8.00(1H,d,J=9.3Hz), 8.26(1H,d,J=9.3Hz), 8.56(3H,m)

【0107】実施例15

(9S)-1-アセチルアミノメチル-4-クロロ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンの合成 :

【0108】

【化21】



【0109】(1) 8-アセチルアミノ-5-クロロ-2-ヒドロキシメチレン-1-テトラロン : ギ酸エチル8mlを氷冷攪拌下、60%水素化ナトリウム960mgを加え、室温に戻して5分後、8-アセチルアミノ-5-クロロ-1-テトラロン1.43gをジメトキシエタン30mlに溶解した溶液を徐々に加え、さらにエタノール0.06mlを加えて30分間攪拌した。反応液を14%塩化ナトリウム水溶液300mlに注ぎ、酢酸エチルを加えて抽出し、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、残渣にエーテルを加えて析出物を濾取して標記化合物1.30gを得た。

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup> : 1650, 1574, 1502, 1194

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.23(s,3H), 2.49(t,2H,J=7Hz), 3.03(t,2H,J=7Hz), 7.50(d,1H,J=9Hz), 8.56(d,1H,J=9Hz)

MASS m/z : 265(M<sup>+</sup>), 267(M<sup>+</sup>+2)

【0110】(2) 9-アセチルアミノ-6-クロロ-4,5-ジヒドロナフト[1,2-d]イソキサゾール : (1)で得られた化合物1.29gを酢酸30mlに溶解し、ヒドロキシルアミン・塩酸塩339mgを加え、120℃で10分間加熱攪拌した。反応

液を冷却後、水を加えて析出物を濾取し、水、ヘキサンで洗浄して標記化合物1.1gを得た。

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1664, 1524, 1390, 1288  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ 中)  $\delta$ : 2.29(s, 3H), 2.80(t, 2H, J=8Hz), 3.18(t, 2H, J=8Hz), 7.37(d, 1H, J=9Hz), 8.25(s, 1H), 8.30(d, 1H, J=9Hz), 8.80(s, 1H)  
MASS  $m/z$ : 262( $M^+$ ), 264( $M^++2$ )

【0111】(3) 8-アセチルアミノ-5-クロル-2-シアノ-1-テトラロン: (2)で得られた化合物1.54gを無水エタノール20mlに溶解し攪拌下、ソジウムメトキサイド460mgを無水エタノール50mlに溶解した溶液を徐々に加えた後、3時間室温で攪拌した。反応液に、1N塩酸10ml及び水を加えた後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して標記化合物1.36gを得た。

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2251, 1702, 1658, 1598, 1522  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ 中)  $\delta$ : 2.26(s, 3H), 2.3-2.7(m, 2H), 2.9-3.5(m, 2H), 3.83(dd, 1H, J=12Hz, 5Hz), 7.61(d, 1H, J=9Hz), 8.70(d, 1H, J=9Hz), 11.56(s, 1H)  
MASS  $m/z$ : 262( $M^+$ ), 264( $M^++2$ )

【0112】(4) 8-アセチルアミノ-2-アセチルアミノメチル-5-クロル-1-テトラロン: (3)で得られた化合物1.36gを用いて、実施例28-(3)と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物1.20gを得た。  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ 中)  $\delta$ : 2.01(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.7-2.4(m, 2H), 2.6-3.0(m, 2H), 3.1-3.6(m, 2H), 3.6-3.8(m, 1H), 6.23(br.s, 1H), 7.52(d, 1H, J=9Hz), 8.60(d, 1H, J=9Hz), 11.89(s, 1H)

MASS  $m/z$ : 308( $M^+$ ), 310( $M^++2$ )

【0113】(5) 2-アセチルアミノメチル-8-アミノ-5-クロル-1-テトラロン: 実施例1-(4)において、2,8-ジアセチルアミノ-1-テトラロンの代わりに上記(4)で得られた化合物1.20gを用い、実施例1-(4)と同様に反応させ、後処理することにより、標記化合物823mgを得た。  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ 中)  $\delta$ : 1.98(s, 3H), 1.7-2.3(m, 2H), 2.5-3.0(m, 2H), 3.0-3.5(m, 2H), 3.7-3.9(m, 1H), 6.37(br.s, 2H), 6.48(d, 1H, J=9Hz), 7.23(d, 1H, J=9Hz)

MASS  $m/z$ : 266( $M^+$ ), 268( $M^++2$ )

【0114】(6) (9S)-1-アセチルアミノメチル-4-クロル-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン: (5)で得られた化合物820mg及びトリオン808mgを実施例1-(5)と同様に24時間反応後、反応液を濃縮し、残渣に酢酸20mlを加え、110℃で6時間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(40:1)の混合溶媒で展開し目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物420mgを得た。

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ 中)  $\delta$ : 0.88(t, 3H, J=7Hz), 1.87(s, 3H), 50

1.7-2.0(m, 2H), 2.2-3.6(m, 7H), 5.37(s, 2H), 5.45(s, 2H), 6.52(br.s, 2H), 7.34(s, 1H), 7.88(d, 1H, J=9Hz), 8.04(d, 1H, J=9Hz)

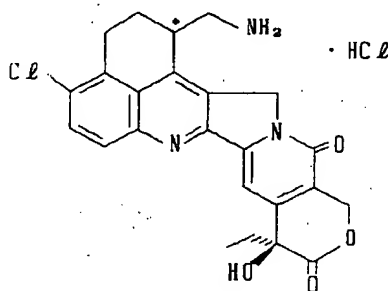
MASS  $m/z$ : 493( $M^+$ ), 495( $M^++2$ )

#### 【0115】実施例16

(9S)-1-アミノメチル-4-クロル-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成:

#### 【0116】

#### 【化22】



【0117】実施例15-(6)で得られた化合物100mgを実施例2と同様に8時間反応させ、後処理することにより、標記化合物をアイソマーA(25mg)及びアイソマーB(22mg)としてそれぞれ得た。

アイソマーA:

融点: 230-240℃ (分解)

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ 中)  $\delta$ : 0.88(t, 3H, J=7Hz), 1.8-2.0(m, 2H), 1.9-3.8(m, 7H), 5.32, 5.48(ABq, 2H, J=17Hz), 5.46(s, 2H), 6.56(br.s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.91(d, 1H, J=9Hz), 8.07(d, 1H, J=9Hz), 8.14(s, 3H)

MASS  $m/z$ : 451( $M^+$ ), 453( $M^++2$ )

アイソマーB:

融点: 250-255℃ (分解)

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ 中)  $\delta$ : 0.88(t, 3H, J=7Hz), 1.8-2.0(m, 2H), 1.9-3.8(m, 7H), 5.32, 5.48(ABq, 2H, J=19Hz), 5.45(s, 2H), 6.57(br.s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.90(d, 1H, J=9Hz), 8.06(d, 1H, J=9Hz)

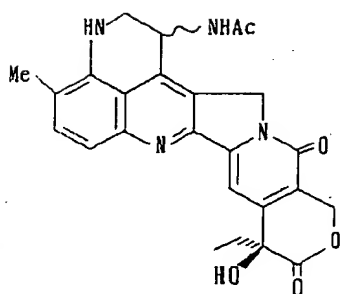
MASS  $m/z$ : 451( $M^+$ ), 453( $M^++2$ )

#### 【0118】実施例17

(9S)-1-アセチルアミノ-9-エチル-1,2-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-4-メチル-3H,12H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-c]ベンゾ[ij][2,7]ナフチリジン-10,13(9H,15H)-ジオンの合成:

#### 【0119】

#### 【化23】



【0120】(1) 1-アセチル-5-アセチルアミノ-8-メチル-2,3-ジヒドロキノリン-4-オン：5-アミノ-8-メチル-2,3-ジヒドロキノリン-4-オン（特開平1-279891号公報）7.0gをジクロロメタン30ml及びジオキサン80mlの混合溶媒に溶解した後、アセチルクロライド15mlを加え、2時間加熱還流した。溶媒を濃縮して得られた残渣に酢酸エチル200mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を濃縮し、残渣をエーテルを用いて再結晶することにより、標記化合物7.45gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.95(s,3H), 2.23(s,3H), 2.27(s,3H), 2.0-5.5(m,5H), 7.45(d,1H,J=8Hz), 8.59(d,1H,J=8Hz)

【0121】(2) 1-アセチル-5-アセチルアミノ-3-ヒドロキシイミノ-8-メチル-2,3-ジヒドロキノリン-4-オン：実施例1-(2)において、8-アセチルアミノ-1-テトラロンの代わりに上記(1)で得られた化合物2.6gを用い、実施例1-(2)と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物2.89gを得た。

融点：195-205℃（分解）

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup> : 1674, 1590, 1518, 1404

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.24(s,9H), 1.8-5.5(m,3H), 7.54(d,1H,J=8Hz), 8.62(d,1H,J=8Hz)

MASS m/z : 289(M<sup>+</sup>)

【0122】(3) 1-アセチル-3,5-ジアセチルアミノ-8-メチル-2,3-ジヒドロキノリン-4-オン：実施例1-(3)において、8-アセチルアミノ-2-ヒドロキシイミノ-1-テトラロンの代わりに上記(2)で得られた化合物2.89gを用い、実施例1-(3)と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物1.65gを得た。

融点：216-221℃

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup> : 1662, 1594, 1518

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.12(s,3H), 2.23(s,6H), 2.54(s,3H), 3.3-5.0(m,1H), 6.1-6.6(br.s,1H), 7.44(d,1H,J=8Hz), 7.60(d,1H,J=8Hz)

MASS m/z : 317(M<sup>+</sup>)

【0123】(4) 3-アセチルアミノ-5-アミノ-8-メチル-2,3-ジヒドロキノリン-4-オン：実施例1-(4)において、2,8-ジアセチルアミノ-1-テトラロンの代わりに上記(3)で得られた化合物1.40gを用い、実施例1-(4)と同

様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物0.79gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.01(s,3H), 2.08(s,3H), 3.0-4.5(m,3H), 5.89(d,1H,J=8Hz), 6.95(d,1H,J=8Hz), 5.7-6.8(br.s,2H)

MASS m/z : 233(M<sup>+</sup>)

【0124】(5) (9S)-1-アセチルアミノ-9-エチル-1,2-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-3H,12H-ピラノ

[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-c]ベンゾ[ij][2,7]ナフチリジン-10,13(9H,15H)-ジオン：(4)で得られた化合物790mgにトリオン900mg、PPTS 3mg及び酢酸20mlを加えた後、窒素気流中で7時間、100℃で加熱攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物210mgを得た。

融点：225-235℃

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup> : 1746, 1658, 1596, 1156

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中) δ : 0.87(t,3H,J=7Hz), 1.8-2.0(m,2H), 1.90,1.91(each s,3H), 2.30(s,3H), 5.16,5.25(ABq,2H,J=18Hz), 5.42(s,2H), 5.3-5.6(m,1H), 6.17(br.s,1H), 7.26(s,1H), 7.36(d,1H,J=8Hz), 7.52(d,1H,J=8Hz)

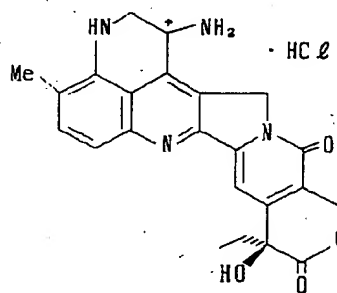
MASS m/z : 460(M<sup>+</sup>)

【0125】実施例18

(9S)-1-アミノ-9-エチル-1,2-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-3H,12H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-c]ベンゾ[ij][2,7]ナフチリジン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成：

【0126】

30 【化24】



40

【0127】実施例17-(5)で得られた化合物400mgを実施例2と同様に4時間反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物をアイソマーA(80mg)及びアイソマーB(55mg)としてそれぞれ得た。

アイソマーA：

融点：230-250℃（分解）

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup> : 1756, 1658, 1614

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中) δ : 0.88(t,3H,J=7Hz), 1.7-2.0(m,2H), 2.35(s,3H), 3.50,3.87(each d,1H,J=12Hz), 5.0-5.2(m,1H), 5.44(s,2H), 5.37,5.83(ABq,2H,J=10Hz), 7.31

50

(s, 1H), 7.44(d, 1H, J=8Hz), 7.59(d, 1H, J=8Hz), 8.77(b r.s, 3H)

MASS m/z: 418(M<sup>+</sup>)

アイソマー B:

融点: 220-240°C (分解)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 1746, 1658, 1592

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>中)  $\delta$ : 0.88(t, 3H, J=7Hz), 1.7-2.0(m, 2H), 2.35(s, 3H), 3.50, 3.86(each d, 1H, J=12Hz), 5.0-5.2(m, 1H), 5.45(s, 2H), 5.39, 5.79(ABq, 2H, J=9Hz), 6.3-6.5(br, 1H), 6.54(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.45(d, 1H, J=8Hz), 7.60(d, 1H, J=8Hz), 8.70(br.s, 3H)

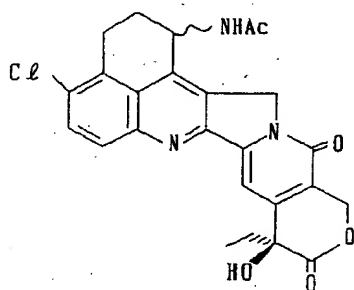
MASS m/z: 418(M<sup>+</sup>)

#### 【0128】実施例19

(9S)-1-アセチルアミノ-4-クロロ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンの合成:

【0129】

【化25】



【0130】(1) 2,8-ジアセチルアミノ-5-クロロ-1-テトラロン: 実施例1-(2)において、8-アセチルアミノ-1-テトラロンの代わりに8-アセチルアミノ-5-クロロ-1-テトラロン600mgを用い、実施例1-(2)の場合と同様に反応させ、後処理を行い8-アセチルアミノ-5-クロロ-2-ヒドロキシイミノ-1-テトラロンを粗製し、次いで得られた化合物を実施例1-(3)と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物304mgを得た。

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 3296, 1652, 1574, 1464

NMR (CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$ : 1.75-2.04(1H, m), 2.12(3H, s), 2.23(3H, s), 2.70-3.18(3H, m), 4.55-4.83(1H, m), 6.4(1H, br), 7.55(1H, d, J=9.0Hz), 8.61(1H, d, J=9.2Hz)

MASS m/z: 294(M<sup>+</sup>)

【0131】(2) 2-アセチルアミノ-8-アミノ-5-クロロ-1-テトラロン: 実施例1-(4)において、2,8-ジアセチルアミノ-1-テトラロンの代わりに上記(1)で得られた化合物270mgを用い、実施例1-(4)と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物160mgを得た。

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 3448, 1614, 1458

NMR (CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$ : 1.73-1.87(1H, m), 2.09(3H, s), 2.66-3.15(3H, m), 4.53-4.74(1H, m), 6.50(1H, d, J=9.0Hz), 7.

26(1H, d, J=9.0Hz)

MASS m/z: 252(M<sup>+</sup>)

【0132】(3) (9S)-1-アセチルアミノ-4-クロロ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン: (2)で得られた化合物130mg及びトリオン136mgを実施例1-(5)と同様に24時間反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物174mgを得た。

融点: 240°C以上 (分解)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 3416, 1660, 1494

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>中)  $\delta$ : 0.86-0.90(3H, m), 1.85-1.89(2H, m), 1.91(3/2H, s), 1.92(3/2H, s), 2.16(2H, br s), 3.24(2H, br s), 5.18-5.30(2H, m), 5.43(2H, s), 5.57-5.62(1H, m), 6.52(1H, s), 7.33(1H, s), 7.89(1H, d, J=8.8Hz), 8.05(1H, d, J=8.8Hz), 8.46-8.50(1H, m)

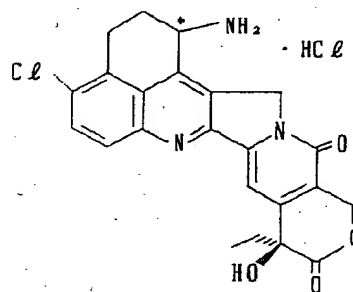
MASS m/z: 479(M<sup>+</sup>)

#### 【0133】実施例20

(9S)-1-アミノ-4-クロロ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成:

【0134】

【化26】



【0135】実施例19-(3)で得られた化合物124mgを実施例2と同様に6時間反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物をアイソマーA (8.2mg) 及びアイソマーB (8.2mg) としてそれぞれ得た。

アイソマー A:

融点: 240°C以上 (分解)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>中)  $\delta$ : 0.89(3H, t, J=6.8Hz), 1.81-1.92(2H, m), 2.18-2.25(1H, m), 3.16-3.25(1H, m), 5.13(1H, br), 5.45-5.49(3H, m), 5.95(1H, d, J=19Hz), 6.56(1H, s), 7.37(1H, s), 7.97(1H, d, J=9.3Hz), 8.13(1H, d, J=9.3Hz), 8.79(1H, br)

アイソマー B:

融点: 240°C以上 (分解)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>中)  $\delta$ : 0.88(3H, t, J=7.3Hz), 1.81-1.92(2H, m), 2.18-2.25(1H, m), 3.16-3.25(1H, m), 5.14(1H, br), 5.46-5.50(3H, m), 5.90(1H, d, J=19Hz), 6.56(1H, s), 7.38(1H, s), 7.98(1H, d, J=9.3Hz), 8.14(1H, d, J=9.3Hz),

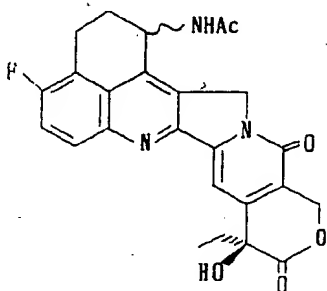
8.66(1H,br)

## 【0136】実施例21

(9S)-1-アセチルアミノ-9-エチル-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンの合成:

【0137】

【化27】



【0138】(1) 2,8-ジアセチルアミノ-5-フルオロ-1-テトラロン: 実施例1-(2)において、8-アセチルアミノ-1-テトラロンの代わりに8-アセチルアミノ-5-フルオロ-1-テトラロン600mgを用い、実施例1-(2)の場合と同様に反応させ、後処理を行い8-アセチルアミノ-5-フルオロ-2-ヒドロキシイミノ-1-テトラロンを粗製し、次いで得られた化合物を実施例1-(3)と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物372mgを得た。

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3264, 1698, 1614, 1538, 1400  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ 中)  $\delta$ : 1.83-2.04(1H,m), 2.11(3H,s), 2.22(3H,s), 2.65-3.19(3H,m), 4.61-4.82(1H,m), 6.5(1H,br s), 7.26(1H,t,J=9.2Hz), 8.62(1H,dd,J=4.6,9.6Hz)  
MASS  $m/z$ : 278( $M^+$ )

【0139】(2) 2-アセチルアミノ-8-アミノ-5-フルオロ-1-テトラロン: 実施例1-(4)において、2,8-ジアセチルアミノ-1-テトラロンの代わりに上記(1)で得られた化合物300mgを用い、実施例1-(4)と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物182mgを得た。

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3428, 2960, 1622, 1472  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ 中)  $\delta$ : 1.73-1.88(1H,m), 2.10(3H,s), 2.69-3.08(3H,m), 4.49-4.69(1H,m), 6.43-6.54(1H,m), 7.06(1H,t,J=8.8Hz)  
MASS  $m/z$ : 236( $M^+$ )

【0140】(3) (9S)-1-アセチルアミノ-9-エチル-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン: (2)で得られた化合物160mg及びトリオン179mgを実施例1-(5)と同様に24時間反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物224mgを得た。

融点: 240°C以上 (分解)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3292, 2944, 1750, 1660, 1598

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ 中)  $\delta$ : 0.88(3H,t,J=8.8Hz), 1.82-1.92(2H,m), 1.93(3H,s), 2.09-2.14(2H,m), 3.16-3.19(2H,m), 5.18-5.29(2H,m), 5.43(2H,s), 5.57-5.62(1H,m), 6.51(1H,s), 7.33(1H,s), 7.78(1H,t,J=9.3Hz), 8.11(1H,dd,J=5.4,9.3Hz), 8.51(1H,d,J=8.8Hz)

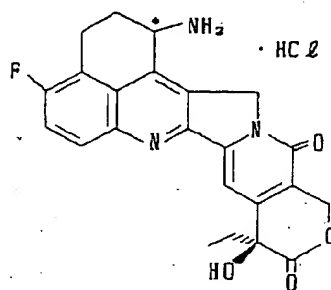
MASS  $m/z$ : 463( $M^+$ )

## 【0141】実施例22

(9S)-1-アミノ-9-エチル-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成:

【0142】

【化28】



【0143】実施例21-(3)で得られた化合物180mgを実施例2と同様に5時間反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物をアイソマーA (10mg) 及びアイソマーB (14mg) としてそれぞれ得た。

アイソマーA:

融点: 240°C以上 (分解)

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ 中)  $\delta$ : 0.89(3H,t,J=7.3Hz), 1.81-1.94(2H,m), 2.13-2.21(1H,m), 3.14-3.22(1H,m), 5.13(1H,br), 5.43-5.48(3H,m), 5.92(1H,d,J=19Hz), 6.55(1H,s), 7.37(1H,s), 7.85(1H,t,J=9.3Hz), 8.18(1H,dd,J=5.4,9.3Hz), 8.68(1H,br)

アイソマーB:

融点: 240°C以上 (分解)

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ 中)  $\delta$ : 0.89(3H,t,J=7.3Hz), 1.83-1.93(2H,m), 2.16-2.20(1H,m), 3.15-3.25(1H,m), 5.16(1H,br), 5.45-5.50(3H,m), 5.95(1H,d,J=19Hz), 7.37(1H,s), 7.85(1H,t,J=9.3Hz), 8.19(1H,dd,J=5.4,9.3Hz), 8.81(1H,br)

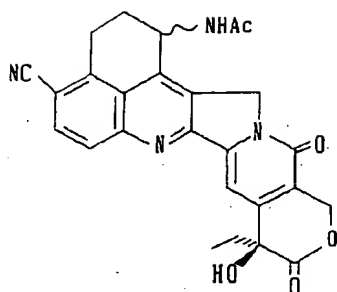
## 【0144】実施例23

(9S)-1-アセチルアミノ-4-シアノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンの合成:

【0145】

【化29】

39



【0146】(1) 2,8-ジアセチルアミノ-5-シアノ-1-テトラロン：実施例1-(2)において、8-アセチルアミノ-1-テトラロンの代わりに8-アセチルアミノ-5-シアノ-1-テトラロン1gを用い、実施例1-(2)の場合と同様に反応させ、後処理を行い8-アセチルアミノ-5-シアノ-2-ハイドロキシイミノ-1-テトラロンを粗製し、次いで得られた化合物を実施例1-(3)と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物270mgを得た。

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3292, 2228, 1708, 1666, 1588, 1518

NMR ( $\text{CDCl}_3$ 中)  $\delta$  : 1.71-2.05(1H, m), 2.12(3H, s), 2.27(3H, s), 2.66-3.43(3H, m), 4.60-4.87(1H, m), 6.3(1H, br), 7.77(1H, d, J=8.7Hz), 8.78(1H, d, J=9.0Hz)

MASS  $m/z$  : 285( $M^+$ )

【0147】(2) 2-アセチルアミノ-8-アミノ-5-シアノ-1-テトラロン：実施例1-(4)において、2,8-ジアセチルアミノ-1-テトラロンの代わりに上記(1)で得られた化合物250mgを用い、実施例1-(4)と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物182mgを得た。

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3428, 3336, 2216, 1652, 1614, 1542

NMR ( $\text{CDCl}_3$ 中)  $\delta$  : 1.6-2.0(1H, m), 2.09(3H, s), 2.56-3.39(3H, m), 4.51-4.71(1H, m), 6.59(1H, d, J=9.0Hz), 7.40(1H, d, J=9.0Hz)

MASS  $m/z$  : 243( $M^+$ )

【0148】(3) (9S)-1-アセチルアミノ-4-シアノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン：(2)で得られた化合物165mg及びトリオン179mgを実施例1-(5)と同様に43時間反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物135mgを得た。

融点：240℃以上（分解）

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3296, 2940, 2228, 1752, 1662, 1602

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ 中)  $\delta$  : 0.86-0.90(3H, m), 1.81-1.91(2H, m), 1.93(3/2H, s), 1.94(3/2H, s), 2.16-2.34(2H, m), 3.38-3.51(2H, m), 5.20-5.31(2H, m), 5.43-5.44(2H, m), 5.61-5.66(1H, m), 6.55(1H, s), 7.37(1/2H, s), 7.38(1/2H, s), 8.09(1H, d, J=8.8Hz), 8.14(1H, d, J=8.8Hz), 8.51-8.54(1H, m)

40

MASS  $m/z$  : 470( $M^+$ )

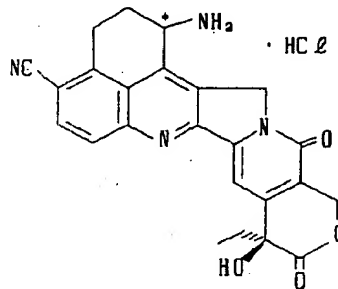
【0149】実施例24

(9S)-1-アミノ-4-シアノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成：

【0150】

【化30】

10



【0151】実施例21-(3)で得られた化合物124mgを実施例2と同様に3時間反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物をアイソマーA (29mg) 及びアイソマーB (30mg) としてそれぞれ得た。

アイソマーA：

融点：240℃以上（分解）

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3428, 2928, 2232, 1740, 1660, 1600

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ 中)  $\delta$  : 0.89(3H, t, J=6.8Hz), 1.87-1.91(2H, m), 2.2-2.4(1H, m), 2.6-2.7(1H, m), 3.4-3.6(2H, m), 5.18(1H, br), 5.46-5.51(3H, m), 5.96(1H, d, J=19Hz), 6.58(1H, s), 7.42(1H, s), 8.17(1H, d, J=8.8Hz), 8.22(1H, d, J=8.8Hz), 8.79(1H, br)

MASS  $m/z$  : 428( $M^+$ )

アイソマーB：

融点：240℃以上（分解）

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 2884, 2228, 1754, 1658, 1590

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ 中)  $\delta$  : 0.88(3H, t, J=7.3Hz), 1.83-1.94(2H, m), 2.26-2.33(1H, m), 2.54-2.68(1H, m), 3.38-3.57(2H, m), 5.20(1H, br), 5.47-5.52(3H, m), 5.97(1H, d, J=19Hz), 6.58(1H, s), 7.38(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, d, J=8.8Hz), 8.85(1H, br)

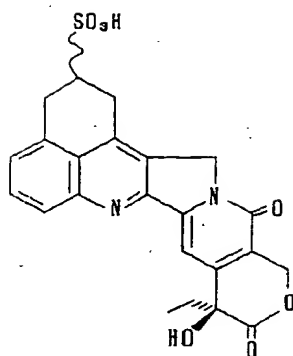
MASS  $m/z$  : 428( $M^+$ )

【0152】実施例25

(9S)-9-エチル-9-ハイドロキシ-2-スルホニル-2,3-ジヒドロ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンの合成：

【0153】

【化31】



【0154】3-スルホニル-8-アミノ-1-テトラロン [Ann., 638, 43-56 (1960)] 500mg及びトリオン355mgを実施例17-(5)と同様に16時間反応させた。放冷後、反応液を濃縮し、残渣を水で希釈後、ダイヤイオンHP-20によるカラムクロマトグラフィーに付し、25%エタノール水溶液で展開して、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物220mgを得た。

融点：190-200℃ (分解)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1744, 1660, 1164, 1038

NMR (DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$ : 0.89(t, 3H, J=7Hz), 1.8-2.0(m, 2H), 2.9-3.6(m, 5H), 5.1-5.4(ABq, 2H), 5.43(s, 2H), 6.50(br, 1H), 7.31, 7.32(each s, 1H), 7.49(d, 1H, J=7Hz), 7.73(t, 1H, J=7Hz), 7.96(d, 1H, J=7Hz)

MASS  $m/z$ : 468( $M^+$ )

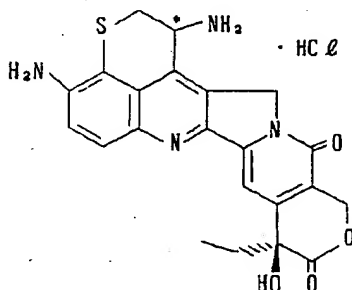
#### 【0155】実施例26

(9S)-1,4-ジアミノ-9-エチル-1,2-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-12H-チノ[4,3,2-de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合

成:

【0156】

【化32】



【0157】(1) 8-アセチルアミノ-5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-チオクロマノン: 40mlのジクロロメタンに570mgの8-アセチルアミノ-5-アミノ-4-チオクロマノン及び1mlのピリジンを加え、0℃で攪拌しながらカルボベンゾイルクロリド0.69mlを加え一時間攪拌した。反応液を希塩酸・水・飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を留去した。残渣を

メタノールから再結晶して、標記化合物710mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$ : 2.21(3H, s), 3.03(2H, m), 3.16(2H, m), 5.21(2H, s), 6.97(1H, br. s), 7.3-7.5(5H, m), 7.79(1H, d, J=8.8Hz), 8.30(1H, d, J=8.8Hz), 11.60(1H, br. s)

【0158】(2) 3,8-ジアセチルアミノ-5-アミノ-4-チオクロマノン: 168mgのカリウム-t-ブトキシドを含むTHF溶液5mlに、窒素気流下0℃で攪拌しながら、(1)で得られた化合物370mgを含むTHF溶液5mlを加え、5分間攪拌後、亜硝酸n-ブチル0.24mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液にエーテル20mlを加え1時間攪拌後、析出物を濾取し、エーテルでよく洗浄した。析出物を酢酸20mlと無水酢酸20mlの混液に溶かし、室温で攪拌しながら、亜鉛末約200mgを徐々に加え、更に30分間攪拌した。不溶物を濾去後、溶媒を留去し、クロロホルム20mlを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)の混合溶媒で展開して、目的物を含む画分を濃縮した。残渣をジオキサノ-メタノール(1:1)の混合溶媒20mlに溶かし、5%パラジウム-炭素100mgを用いて接触水素添加を行う。触媒を濾去した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)の混合溶媒で展開して、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物23mgを得た。NMR (CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$ : 2.10(3H, s), 2.19(3H, s), 2.99(1H, t, J=13Hz), 3.56(1H, dd, J=4Hz, 12Hz), 4.79(1H, dt, J=4Hz, 13Hz), 6.40(1H, d, J=8.8Hz), 6.85(1H, m), 6.92(1H, d, J=4Hz), 7.35(1H, d, J=8.8Hz)

【0159】(3) (9S)-1,4-ジアミノ-9-エチル-1,2-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-12H-チノ[4,3,2-de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩: (2)で得られた化合物23mg及びトリオン20mgをトルエン5mlに加えて、触媒量のPPTSを添加後、ディーンスターク装置を用いて20時間加熱還流した。反応液を冷却し、溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(95:5)で展開して、目的物を含む画分を濃縮して得られた残渣に、6N塩酸4mlを加え1.5時間攪拌した。溶媒を濃縮後、水4mlを加え不溶物を濾過により除き、濾液を高速液体クロマトグラフィー [CAPCELL PAK C18; アセトニトリル-水-1N塩酸(20:80:1)で展開]で精製し、標記化合物をアイソマーA(10mg)及びアイソマーB(7.4mg)として得た。

アイソマーA:

融点: 220℃以上 (分解)

NMR (DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$ : 0.88(3H, t, J=7.3Hz), 1.86(2H, m), 3.34(1H, d, J=14.0Hz), 3.50(1H, dd, J=14.0Hz, 3.2Hz), 5.29(1H, m), 5.36, 5.76(2H, ABq, J=19.5Hz), 5.43(2H, s), 6.11(2H, s), 6.49(1H, s), 7.22(1H, s), 7.42(1H, d, J



=9.3Hz), 7.82(1H,d,J=9.3Hz), 8.66(3H,m)

アイソマー B:

融点: 220°C以上(分解)

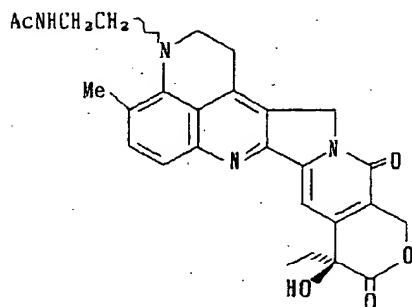
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中) δ: 0.88(3H,t,J=7.3Hz), 1.87(2H,m), 3.35(1H,d,J=13.7Hz), 3.48(1H,dd,J=13.7Hz,3.0Hz), 5.28(1H,m), 5.35, 5.74(2H,ABq,J=19.5Hz), 5.43(2H,s), 6.11(2H,s), 6.49(1H,s), 7.22(1H,s), 7.41(1H,d,J=9.3Hz), 7.82(1H,d,J=9.3Hz), 8.61(3H,m)

#### 【0160】実施例27

(9S)-3-(2-アセチルアミノエチル)-9-エチル-1,2-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-4-メチル-3H,12H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-c]ベンゾ[1j][2,7]ナフチリジン-10,13(9H,15H)-ジオンの合成:

【0161】

【化33】



【0162】(1) 5-アセチルアミノ-8-メチル-2,3-ジヒドロキノリン-4-オン: 5-アミノ-8-メチル-2,3-ジヒドロキノリン-4-オン2.0gをジクロロメタン20ml及びピリジン1.3mlの混合溶媒に溶解し、氷冷攪拌下アセチルクロライド1.2mlを加えて、4時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出後、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を濃縮して得られた残渣をエーテルで結晶化することにより、標記化合物1.24gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ: 2.01(s,3H), 2.20(s,3H), 2.72(t,2H,J=7Hz), 3.61(t,2H,J=7Hz), 7.19(d,1H,J=8Hz), 7.94(d,1H,J=8Hz)

【0163】(2) 5-アセチルアミノ-1-シアノメチル-8-メチル-2,3-ジヒドロキノリン-4-オン: (1)で得られた化合物1.95gをDMF40mlに溶解し、ブロムアセトニトリル6mlを加えて、3時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣にクロロホルムを加え、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(100:1)の混合溶媒で展開し目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物605mgを得た。

融点: 190-193°C

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1696, 1644, 1506, 1392, 1248

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ: 2.22(s,3H), 2.29(s,3H), 2.93(t,2H,J=6.5Hz), 3.68(t,2H,J=6.5Hz), 4.01(s,2H), 7.38(d,1H,J=8Hz), 8.43(d,1H,J=8Hz)

MASS m/z: 257(M<sup>+</sup>)

【0164】(3) 5-アセチルアミノ-1-(2-アミノエチル)-8-メチル-2,3-ジヒドロキノリン-4-オン: (2)で得られた化合物650mgを酢酸10ml及び無水酢酸30mlの混合溶媒に溶解し、ラネーニッケル2mlを加えて接触水素添加を行う。触媒を濾過により除き、濾液を濃縮して得られた残渣にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を濃縮した。得られた残渣をクロロホルム及びエーテルを用いて再結晶することにより、標記化合物510mgを得た。

融点: 151-153°C

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1690, 1646, 1520

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ: 2.00(s,3H), 2.21(s,3H), 2.26(s,3H), 2.76(t,2H,J=7Hz), 3.14(t,2H,J=7Hz), 3.4-3.7(m,4H), 5.98(br,1H), 7.30(d,1H,J=8Hz), 8.27(d,1H,J=8Hz)

MASS m/z: 303(M<sup>+</sup>)

【0165】(4) 5-アミノ-1-(2-アミノエチル)-8-メチル-2,3-ジヒドロキノリン-4-オン: 実施例1-(4)において、2,8-ジアセチルアミノ-1-テトラロンの代わりに上記(3)で得られた化合物510mgを用い、実施例1-(4)と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物220mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ: 1.99(s,3H), 2.16(s,3H), 2.6-2.9(m,4H), 3.3-3.7(m,4H), 5.8-6.8(br,1H), 6.20(d,1H,J=8Hz), 7.04(d,1H,J=8Hz)

MASS m/z: 261(M<sup>+</sup>)

【0166】(5) (9S)-3-(2-アセチルアミノエチル)-9-エチル-1,2-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-4-メチル-3H,12H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-c]ベンゾ[1j][2,7]ナフチリジン-10,13(9H,15H)-ジオン: (4)で得られた化合物210mg及びトリオン230mgを実施例17-(5)と同様に7時間反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物195mgを得た。

融点: 155-165°C(分解)

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中) δ: 0.88(t,3H,J=7Hz), 1.7-2.0(m,2H), 1.82(s,3H), 2.47(s,3H), 2.9-3.1(m,2H), 3.2-3.3(m,2H), 3.4-3.7(m,4H), 5.26(s,2H), 5.3-5.5(m,2H), 7.34(s,1H), 7.67(d,1H,J=7Hz), 7.74(d,1H,J=7Hz), 8.0-8.1(br.s,1H)

MASS m/z: 488(M<sup>+</sup>)

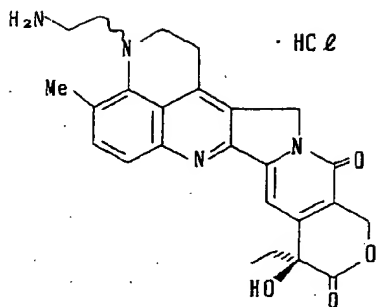
#### 【0167】実施例28

(9S)-3-(2-アミノエチル)-9-エチル-1,2-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-4-メチル-3H,12H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-c]ベンゾ[1j][2,7]ナフチリジン-10,13(9H,15H)-ジオンの合成:

45

【0168】

【化34】



【0169】実施例27-(5)で得られた化合物190mgを実施例2と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物120mgを得た。

融点：210-230℃ (分解)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1746, 1660, 1594

NMR(DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$ : 0.88(t, 3H, J=7.5Hz), 1.8-1.9(m, 2H), 2.49(s, 3H), 3.1-3.5(m, 8H), 5.26(s, 2H), 5.43(s, 2H), 7.32(s, 1H), 7.69(d, 1H, J=9Hz), 7.78(d, 1H, J=9Hz), 8.1-8.3(br.s, 3H)

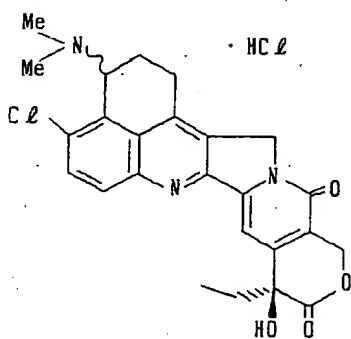
MASS  $m/z$ : 446( $M^+$ )

【0170】実施例29

(9S)-4-クロロ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-3-ジメチルアミノ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成:

【0171】

【化35】



【0172】実施例14で得たアイソマーB 44mgを、50%含水メタノール5mlに溶かし35%ホルマリン水溶液0.5mlと10%パラジウム-炭素50mgを加えて接触水素添加を行う。反応終了後触媒を濾去し、溶媒を留去した。水4mlを加え不溶物を濾過により除き、濾液を高速液体クロマトグラフィー [CAPCELL PAK C18; アセトニトリル-水-1N塩酸 (20:80:1) で展開] で精製し、標記化合物8mgを得た。

NMR(DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$ : 0.89(3H, t, J=7.3Hz), 1.88(2H, m), 2.2-2.4(1H, m), 2.4-2.6(1H, m), 2.67(3H, m), 3.06

46

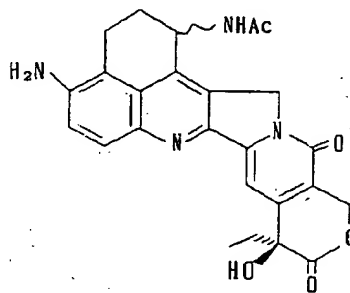
(3H, m), 3.3-3.5(2H, m), 5.19(1H, m), 5.21, 5.43(2H, ABq, J=18.6Hz), 5.45(2H, s), 6.56(1H, s), 7.37(1H, s), 8.03(1H, d, J=9.3Hz), 8.31(1H, d, J=9.3Hz)

【0173】実施例30

(9S)-1-アセチルアミノ-4-アミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンの合成:

【0174】

10 【化36】



【0175】(1) 2,5,8-トリアセチルアミノ-1-テトラロン: 実施例1-(2)において、8-アセチルアミノ-1-テトラロンの代わりに5,8-ジアセチルアミノ-1-テトラロン1.65gを用い、実施例1-(2)の場合と同様に反応させ、後処理を行い5,8-ジアセチルアミノ-2-ヒドロキシイミノ-1-テトラロンを粗製し、次いで得られた化合物を実施例1-(3)と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物950mgを得た。

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 3280, 1660, 1596, 1516

30 NMR(CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$ : 1.79-2.02(1H, m), 2.11(3H, s), 2.18(3H, s), 2.23(3H, s), 2.4-3.0(3H, m), 4.54-4.69(1H, m), 7.60(1H, d, J=9.0Hz), 8.55(1H, d, J=9.0Hz)

MASS  $m/z$ : 317( $M^+$ )

【0176】(2) 2-アセチルアミノ-5,8-ジアミノ-1-テトラロン: 実施例1-(4)において、2,8-ジアセチルアミノ-1-テトラロンの代わりに上記(1)で得られた化合物500mgを用い、実施例1-(4)と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物290mgを得た。

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 3436, 3352, 3296, 2444, 1626, 1556

40 NMR(DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$ : 1.74-1.87(1H, m), 1.90(3H, s), 2.14-2.16(1H, m), 2.54-2.77(2H, m), 4.41-4.47(1H, m), 6.48(1H, d, J=8.3Hz), 6.83(1H, d, J=8.3Hz), 8.04(1H, d, J=7.8Hz)

MASS  $m/z$ : 233( $M^+$ )

【0177】(3) (9S)-1-アセチルアミノ-4-アミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン: (2)で得られた化合物234mg及びトリオン261mgを酢酸30mlに溶解し、窒素気流下14時間加

50

熱還流した。以下、実施例1-(5)と同様に後処理を行うことにより、標記化合物134mgを得た。

融点: 240℃以上(分解)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 3380, 2984, 2940, 1748, 1662, 1602

NMR(DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$ : 0.89(3H, t, J=7.2Hz), 1.82-1.92(2H, m), 1.93(3/2H, s), 1.94(3/2H, s), 2.08-2.09(2H, m), 3.08(2H, br), 5.16-5.26(2H, m), 5.39-5.46(2H, m), 5.53-5.56(1H, m), 6.51(1H, s), 7.32(2H, s), 7.96(1H, d, J=9.5Hz), 7.99(1H, d, J=8.7Hz), 8.54(1H, t, J=8.7Hz)

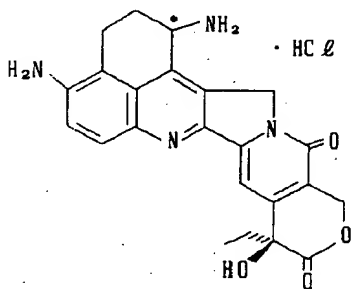
MASS  $m/z$ : 458( $M^+$ )

#### 【0178】実施例31

(9S)-1,4-ジアミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成:

#### 【0179】

#### 【化37】



【0180】実施例21-(3)で得られた化合物113mgを実施例2と同様に6時間反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物をアイソマーA(28mg)及びアイソマーB(28mg)としてそれぞれ得た。

アイソマーA:

融点: 240℃以上(分解)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 3392, 3232, 2936, 1742, 1652, 1590

NMR(DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$ : 0.89(3H, t, J=6.8Hz), 1.82-1.92(2H, m), 2.03-2.09(1H, m), 2.67-2.93(2H, m), 4.97(1H, br), 5.32-5.46(3H, m), 5.74-5.81(1H, m), 6.47(1H, s), 7.21(1H, s), 7.39(1H, d, J=8.8Hz), 7.83(1H, d, J=8.8Hz), 8.60(1H, br)

MASS  $m/z$ : 418( $M^+$ )

アイソマーB:

融点: 240℃以上(分解)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 3436, 3232, 1746, 1658, 1592

NMR(DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$ : 0.89(3H, t, J=6.8Hz), 1.81-1.92(2H, m), 2.03-2.09(1H, m), 2.68-2.95(2H, m), 4.99(1H, br), 5.37-5.47(3H, m), 5.81(1H, d, J=19Hz), 7.23(1H, s), 7.43(1H, d, J=8.8Hz), 7.85(1H, d, J=8.8Hz), 8.64(1H, br)

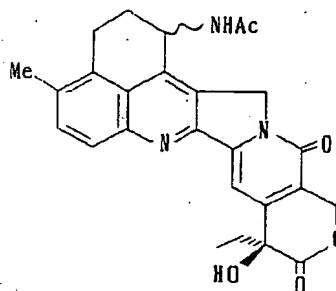
MASS  $m/z$ : 418( $M^+$ )

#### 【0181】実施例32

(9S)-1-アセチルアミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンの合成:

#### 【0182】

#### 【化38】



【0183】(1)メチル(2'-トリル)アセテート:  $\alpha$ -トリル酢酸25gをメタノール350mlに溶解した後、濃塩酸1mlを加え一晩加熱還流した。溶媒を濃縮して得られた残渣に水200mlを加え析出物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮し標記化合物27.2gを得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$ : 2.30(3H, s), 3.64(2H, s), 3.68(3H, s), 7.17(4H, s)

【0184】(2)メチル4-(2'-トリル)-3-ブテネート: (1)で得られた化合物13.1gをトルエン100mlに溶解した溶液を-65℃に冷却し、1M水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液80mlを1時間かけて滴下し、同温で1時間攪拌した。メタノールを加え反応を停止した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10%塩酸水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮した。残渣をベンゼン100mlに溶解した溶液にメチル(トリフェニルフォスホラニリデン)アセテート26.5gを加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣に酢酸エチル:n-ヘキサン(1:9)の混合溶媒を加え不溶物を濾去した。濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン(1:9)で展開し目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物12.7gを得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$ : 2.27(3H, s), 3.46-3.54(2H, m), 3.70(3H, s), 5.70(1H, d, 15.5Hz), 6.95-7.24(5H, m)

【0185】(3)4-(2'-トリル)酪酸: (2)で得られた化合物12.6gをメタノール200mlに溶解した溶液に、10%パラジウム炭素を加え水素気流下20分間接触還元を行った。触媒を濾去し、反応液を約150mlになるまで濃縮した。濃縮した溶液に1N水酸化ナトリウム溶液70mlを加え50℃で1時間加熱攪拌した。室温に戻した後、反応液を氷冷し濃塩酸でpH1以下にした。析出物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウム

で乾燥後、溶媒を濃縮することにより、標記化合物11.4gを得た。

融点: 54-56°C

$I R \nu_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$ : 3416, 2944, 1748, 1660, 1602  
NMR(CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$ : 1.83-1.99(2H,m), 2.31(3H,s), 2.34-2.75(4H,m), 7.12(4H,m)

MASS  $m/z$ : 178(M<sup>+</sup>)

【0186】(4) 5-メチル-1-テトラロン: ポリリン酸120gを70°Cに加熱し、(3)で得られた化合物10.0gを粉末状態で30分間かけて加え同温で20分間攪拌した。反応液を氷水600mlに注ぎ、析出物を濾取した。水で洗浄後、得られた粉末を酢酸エチルに溶解し飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮することにより、標記化合物8.19gを得た。

融点: 43-47°C

$I R \nu_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$ : 3452, 2952, 1676, 1592, 1464  
NMR(CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$ : 2.07-2.27(2H,m), 2.31(3H,s), 2.57-2.93(4H,m), 7.11-7.33(2H,m), 7.89-7.98(1H,m)

MASS  $m/z$ : 160(M<sup>+</sup>)

【0187】(5) 8-ニトロ-5-メチル-1-テトラロン: (4)で得られた化合物8.1gを濃硫酸70mlに溶解した溶液を-5°Cに冷却し、硝酸カリウム5.37gを濃硫酸50mlに溶かした溶液を、反応温度が5°Cを超えないように滴下し、さらに同温で30分間攪拌した。反応液を氷水600mlに注ぎ、クロロホルムで抽出、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル: n-ヘキサン(1:15)で展開し目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物6.82gを得た。

融点: 104-107°C

$I R \nu_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$ : 3452, 2964, 1690, 1596  
NMR(CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$ : 2.17-2.22(2H,m), 2.37(3H,s), 2.69-2.72(2H,m), 2.89(2H,t, J=5.9Hz), 7.25(1H,d, J=8.3Hz), 7.40(1H,d, J=7.8Hz)

MASS  $m/z$ : 205(M<sup>+</sup>)

【0188】(6) 8-アセチルアミノ-5-メチル-1-テトラロン: (5)で得られた化合物2.5gを、酢酸50ml及び無水酢酸50mlの混合溶媒に溶解した後、10%パラジウム炭素800mgを加え水素気流下1時間接触還元を行った。触媒を濾去し濾液を濃縮することにより得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで展開し目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物2.22gを得た。

融点: 92-94°C

$I R \nu_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$ : 3512, 3176, 2940, 1690, 1650, 1604

NMR(CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$ : 1.95-2.18(2H,m), 2.22(3H,s), 2.25(3H,s), 2.61-2.93(4H,m), 7.33(1H,d, J=8.5Hz), 8.51(1H,d, J=8.5Hz)

MASS  $m/z$ : 217(M<sup>+</sup>)

【0189】(7) 2,8-ジアセチルアミノ-5-メチル-1-テトラロン: 実施例1-(2)において、8-アセチルアミノ-1-テトラロンの代わりに8-アセチルアミノ-5-メチル-1-テトラロン1gを用い、実施例1-(2)の場合と同様に反応させ、後処理を行い8-アセチルアミノ-2-ヒドロキシ-5-メチル-1-テトラロンを粗製し、次いで得られた化合物を実施例1-(3)と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物476mgを得た。

融点: 195-198°C

$I R \nu_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$ : 3312, 2928, 1712, 1638, 1596, 1520

NMR(CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$ : 1.74-1.98(1H,m), 2.11(3H,s), 2.22(3H,s), 2.24(3H,s), 2.66-3.03(3H,m), 4.52-4.79(1H,m), 6.5(1H,br), 7.36(1H,d, J=8.5Hz), 8.50(1H,d, 8.5Hz)

MASS  $m/z$ : 274(M<sup>+</sup>)

【0190】(8) 2-アセチルアミノ-8-アミノ-5-メチル-1-テトラロン: 実施例1-(4)において、2,8-ジアセチルアミノ-1-テトラロンの代わりに上記(7)で得られた化合物400mgを用い、実施例1-(4)と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物265mgを得た。

融点: 192-194°C

$I R \nu_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$ : 3460, 3360, 2924, 1618, 1566, 1536

NMR(CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$ : 1.76-1.87(1H,m), 2.10(3H,s), 2.16(3H,s), 2.63-2.69(1H,m), 2.91-2.97(2H,m), 4.55-4.56(1H,m), 6.55(1H,d, J=8.3Hz), 7.13(1H,d, J=8.3Hz)

MASS  $m/z$ : 232(M<sup>+</sup>)

【0191】(9) (9S)-1-アセチルアミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[d,e]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン: (8)で得られた化合物200mg及びトリオン227mgを実施例1-(5)と同様に23時間反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物287mgを得た。

融点: 270°C以上(分解)

$I R \nu_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$ : 3428, 2944, 1754, 1660, 1608, 1556

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中)  $\delta$ : 0.86-0.90(3H,m), 1.75-1.89(2H,m), 1.91(3/2H,s), 1.92(3/2H,s), 2.11-2.14(2H,m), 2.47(3/2H,s), 2.48(3/2H,s), 3.08-3.11(2H,m), 5.19-5.21(2H,m), 5.43(2H,s), 5.52-5.57(1H,m), 6.50(1/2H,s), 6.51(1/2H,s), 7.31(1H,s), 7.71(1H,d, J=8.3Hz), 7.94(1H,d, J=8.3Hz), 8.47(1H,t, J=8.3Hz)

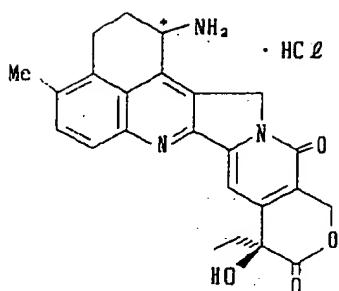
MASS  $m/z$ : 459(M<sup>+</sup>)

【0192】実施例33

(9S)-1-アミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成:

【0193】

【化39】



【0194】実施例32-(9)で得られた化合物150mgを実施例2と同様に7時間反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物をアイソマーA (58mg) 及びアイソマーB (62mg) としてそれぞれ得た。

アイソマーA:

融点: 250℃以上 (分解)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3432, 2936, 1746, 1658, 1594

NMR(DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$ : 0.90(3H, t, J=6.8Hz), 1.83-1.91(2H, m), 2.15-2.22(1H, m), 2.56-2.59(1H, m), 3.12-3.28(2H, m), 5.09(1H, br), 5.40-5.45(3H, m), 5.90(1H, d, J=1.9Hz), 6.52(1H, s), 7.34(1H, s), 7.76(1H, d, J=8.8Hz), 8.01(1H, d, J=8.8Hz), 8.73(3H, br)

MASS  $m/z$ : 417( $M^+$ )

アイソマーB:

融点: 250℃以上 (分解)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3448, 2936, 1746, 1658, 1596

NMR(DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$ : 0.89(3H, t, J=6.8Hz), 1.83-1.93(2H, m), 2.17(1H, br), 2.61-2.68(1H, m), 3.10-3.21(2H, m), 5.10(1H, br), 5.43-5.48(3H, m), 5.93(1H, d, J=1.9Hz), 7.35(1H, s), 7.78(1H, d, J=8.8Hz), 8.02(1H, d, J=8.8Hz), 8.80(3H, br)

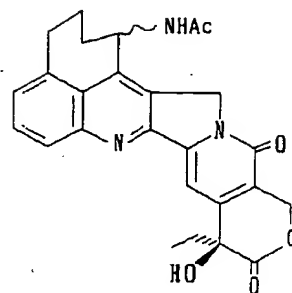
MASS  $m/z$ : 417( $M^+$ )

【0195】実施例34

(10S)-1-アセチルアミノ-10-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-10-ハイドロキシ-13H-シクロヘプト[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-11,14(10H,16H)-ジオンの合成:

【0196】

【化40】



10

【0197】(1) 1-アセチルアミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン:1-ニトロ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン [J. Am. Chem. Soc., 5820(1969)] 8.7gを無水酢酸150ml及び酢酸50mlの混合溶媒に溶解し、ラネーニッケル10mlを加えて接触水素添加を行う。触媒を濾去後、濾液を濃縮し残渣にクロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して標記化合物6.17gを得た。

NMR( $\text{CDCl}_3$ 中)  $\delta$ : 1.5-1.9(m, 6H), 2.15, 2.20(each s, 3H), 2.6-2.9(m, 4H), 6.9-7.4(m, 3H)

MASS  $m/z$ : 203( $M^+$ )

【0198】(2) 1-アセチルアミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-9-オン: 実施例1-(1)において、1-アセチルアミノテトラリンの代わりに上記(1)で得られた化合物200mgを用い、実施例1-(1)と同様に反応させ、後処理することにより、標記化合物55mgを得た。

融点: 155-162℃

NMR( $\text{CDCl}_3$ 中)  $\delta$ : 1.5-2.0(m, 6H), 2.17(s, 3H), 2.6-2.9(m, 4H), 6.93(d, 1H, J=8Hz), 7.38(t, 1H, J=8Hz), 8.30(d, 1H, J=8Hz)

MASS  $m/z$ : 217( $M^+$ )

【0199】(3) 1,8-ジアセチルアミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-9-オン: 実施例1-(2)において、8-アセチルアミノ-1-テトラリンの代わりに上記(2)で得られた化合物270mgを用い、実施例1-(2)と同様に反応させ、後処理し得られた化合物を、さらに実施例1-(3)と同様に反応させ、後処理することにより、標記化合物126mgを得た。

融点: 220-223℃ (分解)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1722, 1682, 1616, 1548

NMR( $\text{CDCl}_3$ 中)  $\delta$ : 2.08(s, 3H), 2.19(s, 3H), 1.5-2.4(m, 4H), 2.7-3.1(m, 2H), 4.7-4.9(m, 1H), 6.1-6.3(br. s, 1H), 6.94(d, 1H, J=8Hz), 7.34(t, 1H, J=8Hz), 8.32(d, 1H, J=8Hz), 9.01(br. s, 1H)

MASS  $m/z$ : 274( $M^+$ )

【0200】(4) 8-アセチルアミノ-1-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-9-オン: 実施例1-(4)において、2,8-ジアセチルアミノ-1-テトラロ

50

53

ンの代わりに上記(3)で得られた化合物115mgを用い、実施例1-(4)と同様に反応させ、後処理することにより、標記化合物90mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$  : 2.04(s, 3H), 1.5-1.7(m, 2H), 2.0-3.2(m, 4H), 4.9-5.1(m, 1H), 5.98(br.s, 1H), 6.53(d, 1H, J=8Hz), 6.54(d, 1H, J=8Hz), 6.72(br.s, 1H), 7.23(t, 1H, J=8Hz)

【0201】(5) (10S)-1-アセチルアミノ-10-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-10-ハイドロキシ-13H-シクロヘプト[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-11,14(10H,16H)-ジオン : (4)で得られた化合物90mg、及びトリオン105mgを実施例1-(5)と同様に21時間反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物72mgを得た。

融点 : 203-206°C (分解)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$  : 1748, 1660, 1600, 1160

NMR(CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$  : 0.96, 1.03(each t, 3H, J=7Hz), 1.5-4.0(m, 6H), 2.15, 2.27(each s, 3H), 5.0-6.0(m, 2H), 7.3-8.2(m, 4H)

MASS  $m/z$  : 459(M<sup>+</sup>)

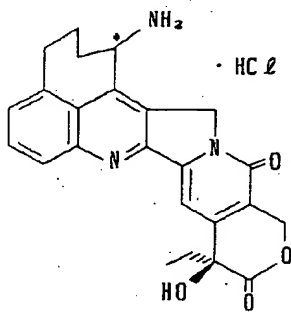
【0202】実施例35

(10S)-1-アミノ-10-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-10-ハイドロキシ-13H-シクロヘプト[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-11,14(10H,16H)-ジオン

・塩酸塩の合成 :

【0203】

【化41】



【0204】実施例34-(5)で得られた化合物65mgを実施例2と同様に4時間反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物をアイソマーA (17mg) 及びアイソマーB (21mg) としてそれぞれ得た。

アイソマーA :

融点 200-220°C (分解)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$  : 1746, 1660, 1600, 1164

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中)  $\delta$  : 0.88(t, 3H, J=7Hz), 1.7-2.0(m, 2H), 2.0-3.5(m, 6H), 5.15(s, 1H), 5.46(s, 2H), 5.53, 5.73(ABq, 2H, J=19Hz), 6.56(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.63(d, 1H, J=8Hz), 7.79(t, 1H, J=8Hz), 8.09(d, 1H, J=8Hz), 8.79(br.s, 3H)

54

MASS  $m/z$  : 417(M<sup>+</sup>)

アイソマーB :

融点 210-230°C (分解)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$  : 1744, 1664, 1600, 1160

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中)  $\delta$  : 0.88(t, 3H, J=7Hz), 1.7-2.0(m, 2H), 2.0-3.5(m, 6H), 5.0-5.2(m, 1H), 5.46(s, 2H), 5.54, 5.72(ABq, 2H, J=19Hz), 6.56(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.62(d, 1H, J=8Hz), 7.77(t, 1H, J=8Hz), 8.09(d, 1H, J=8Hz), 8.61(br.s, 3H)

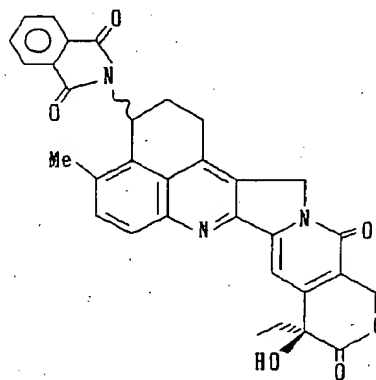
10 MASS  $m/z$  : 417(M<sup>+</sup>)

【0205】実施例36

(9S)-9-エチル-2,3-ジヒドロ-3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-9-ハイドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンの合成 :

【0206】

【化42】



20

30

【0207】(1) 4-アジド-5-メチル-8-ニトロ-1-テトラロン : 実施例13-(9)において、5-フルオロ-8-ニトロ-1-テトラロンの代わりに5-メチル-8-ニトロ-1-テトラロン410mgを用い、実施例13-(9)の場合と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物490mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$  : 2.33-2.50(2H, m), 2.55(3H, s), 2.69-2.75(1H, m), 2.98-3.07(1H, m), 5.07(1H, t, J=2.9Hz), 7.42(1H, d, J=7.8Hz), 7.54(1H, d, J=8.8Hz)

40 【0208】(2) 5-メチル-8-ニトロ-4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-テトラロン : 実施例13-(9)において、4-アジド-5-フルオロ-8-ニトロ-1-テトラロンの代わりに上記(1)で得られた化合物490mgを用い、実施例13-(9)と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物366mgを得た。

融点 : 220-223°C

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$  : 3456, 3084, 2940, 1770, 1712, 1596

50 NMR(CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$  : 2.26(3H, s), 2.38-2.44(1H, m), 2.55-2.65(1H, m), 2.72-2.79(1H, m), 2.93-3.02(1H, m), 5.7

55

0-5.72(1H,m), 7.39(1H,d,J=8.3Hz), 7.42(1H,d,J=8.3Hz), 7.74-7.84(4H,m)

MASS m/z: 350(M<sup>+</sup>)

【0209】(3) 8-アミノ-5-メチル-4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-テトラロン: 実施例13-(10)において、5-フルオロ-8-ニトロ-4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-テトラロンの代わりに上記(2)で得られた化合物145mgを用い、実施例13-(10)と同様に触媒として10%パラジウム炭素の代わりにラネーニッケルを用い反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物 10 75mgを得た。

融点: 163-165°C

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3456, 3344, 2952, 1770, 1710, 1622

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ: 2.02(3H,s), 2.25-2.32(1H,m), 2.41-2.50(1H,m), 2.58-2.64(1H,m), 2.88-2.98(1H,m), 5.60-5.62(1H,m), 6.58(1H,d,J=8.3Hz), 7.05(1H,d,J=8.3Hz), 7.70-7.81(4H,m)

MASS m/z: 320(M<sup>+</sup>)

【0210】(4) (9S)-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン: (3)で得られた化合物62mg及びトリオン51mgを実施例6-(3)と同様に18時間反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物86mgを得た。

融点: 285-290°C (分解)

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3448, 2944, 1748, 1714, 1660, 1600

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中) δ: 0.89-0.93(3H,m), 1.82-1.93(2H,m), 2.32(3H,s), 2.46(1H,br), 3.18-3.22(2H,m), 5.22-5.48(4H,m), 5.85(1H,br), 6.49(1/2H,s), 6.51(1/2H,s), 7.36(1H,s), 7.65(1H,d,J=8.3Hz), 7.79-7.84(4H,m), 8.04(1H,d,J=8.3Hz)

MASS m/z: 547(M<sup>+</sup>)

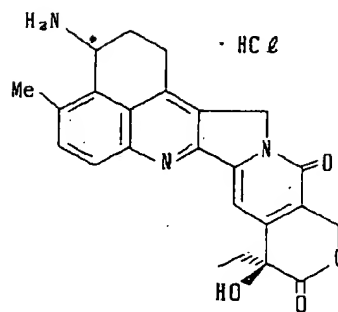
【0211】実施例37

(9S)-3-アミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成:

【0212】

【化43】

56



【0213】実施例36-(4)で得られた化合物74mgを実施例7と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物をアイソマーA (14mg) 及びアイソマーB (15mg) としてそれぞれ得た。

アイソマーA:

融点 250°C以上 (分解)

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3448, 2936, 1742, 1656, 1592

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中) δ: 0.90(3H,t,J=7.3Hz), 1.84-1.91(2H,m), 2.13-2.20(1H,m), 2.54-2.58(1H,m), 2.68(3H,s), 5.05(1H,br), 5.19-5.44(4H,m), 6.50(1H,s), 7.33(1H,s), 7.76(1H,d,J=8.8Hz), 8.10(1H,d,J=8.8Hz), 8.27(3H,br)

MASS m/z: 417(M<sup>+</sup>)

アイソマーB:

融点: 250°C以上 (分解)

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3400, 3236, 2976, 1746, 1662, 1614

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中) δ: 0.89(3H,t,J=7.3Hz), 1.83-1.94(2H,m), 2.13-2.20(1H,m), 2.59-2.62(1H,m), 2.69(3H,s), 3.27-3.42(2H,m), 5.07(1H,br), 5.19-5.44(4H,m), 7.34(1H,s), 7.78(1H,d,J=8.8Hz), 8.12(1H,d,J=8.8Hz), 8.53(3H,br)

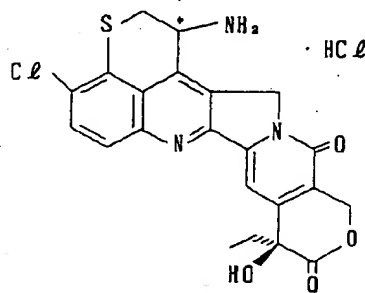
MASS m/z: 417(M<sup>+</sup>)

【0214】実施例38

(9S)-1-アミノ-4-クロロ-9-エチル-1,2-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-12H-チイノ[4,3,2-de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成:

【0215】

【化44】



57

【0216】(1) 5-アセチルアミノ-8-クロロ-4-チオクロマノン: 5-アセチルアミノ-8-アミノ-4-チオクロマノン (特開平1-279891号公報) 500mgを濃塩酸12ml、水3mlに懸濁した溶液を0℃に冷却した溶液に、亜硝酸ソーダ153mgを水2mlに溶解した溶液を徐々に滴下後5分間攪拌した溶液を、塩化第一銅270mgを濃塩酸3mlに溶解した溶液に0℃で注ぎ込む。室温で一晩攪拌した後、マグネシウムで乾燥後溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで展開して目的物を含む画分を濃縮することにより標記化合物478mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ: 2.22(3H, s), 2.45-3.42(4H, m), 7.43(1H, d, J=9Hz), 8.50(1H, d, J=9Hz)

【0217】(2) 3,5-ジアセチルアミノ-8-クロロ-4-チオクロマノン: 実施例12-(1)において、5-アセチルアミノ-8-メチル-4-チオクロマノンの代わりに(1)で得られた化合物477mgを実施例12-(1)と同様に反応させ、後処理することにより、標記化合物171mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ: 2.08(3H, s), 2.20(3H, s), 3.20(1H, d, J=13Hz), 3.51(1H, dd, J=13, 9Hz), 4.7-4.9(1H, m), 7.50(1H, d, J=9.2Hz); 8.54(1H, d, J=9.2Hz)

【0218】(3) 3-アセチルアミノ-5-アミノ-8-クロロ-4-チオクロマノン: (2)で得られた化合物171mgを実施例12-(2)と同様に反応させ、後処理することにより、標記化合物22mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ: 2.09(3H, s), 3.07(1H, d, J=13Hz), 3.60(1H, dd, J=12.5Hz, 4.5Hz), 4.7-4.9(1H, m), 6.36(1H, d, J=9Hz), 7.00(1H, d, J=9Hz)

【0219】(4) (9S)-1-アミノ-9-エチル-1,2-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-12H-チイノ[4,3,2-de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩: (3)で得られた化合物22mg及びトリオン23mgを実施例12-(3)と同様に11時間反応させ、後処理することにより、標記化合物をアイソマーA (12mg) 及びアイソマーB (11mg) として得た。

アイソマーA:

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3444, 1744, 1660, 1590, 1556  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>中) δ: 0.90(3H, t, J=7.3Hz), 1.89(2H, m), 3.62(2H, d, J=1.95Hz), 5.46(2H, s), 5.47, 5.85(1H, ABq, J=19.5Hz), 6.54-6.58(1H, br. s), 7.39(1H, s), 7.97(1H, d, J=8.8Hz), 8.06(1H, d, J=8.8Hz), 8.80-8.87(3H, m)  
MASS m/z: 456 (M<sup>+</sup>+1)

アイソマーB:

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3452, 1746, 1662, 1596, 1556  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>中) δ: 0.89(3H, t, J=7.3Hz), 1.88(2H, m), 3.60-3.63(2H, m), 5.46(2H, s), 5.48, 5.81(2H, ABq, J=19.5Hz), 6.54-6.57(1H, br. s), 7.40(1H, s), 7.97(1H, d, J=8.8Hz), 8.06(1H, d, J=8.8Hz), 8.75-8.82(3H, m)  
MASS m/z: 456 (M<sup>+</sup>+1)

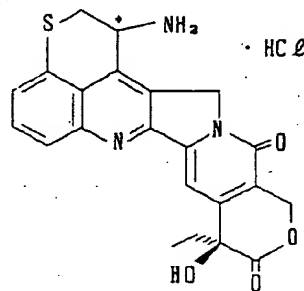
【0220】実施例39

58

(9S)-1-アミノ-9-エチル-1,2-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-12H-チイノ[4,3,2-de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成:

【0221】

【化45】



【0222】(1) 3,5-ジアセチルアミノ-4-チオクロマノン: 実施例12-(1)において、5-アセチルアミノ-8-メチル-4-チオクロマノンの代わりに5-アセチルアミノ-4-チオクロマノン360mgを用い、実施例12-(1)と同様に反応させ、後処理することにより、標記化合物133mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ: 2.11(3H, s), 2.23(3H, s), 3.06(1H, d, J=12.7Hz), 3.52(1H, dd, J=12.5Hz, 4.8Hz), 4.83-5.09(1H, m), 6.7-6.9(1H, br), 6.93(1H, dd, J=7.9Hz, 1.3Hz), 7.2-7.4(1H, br), 7.27-7.46(1H, m), 8.46(1H, dd, J=8.4Hz, 1.2Hz)

【0223】(2) 3-アセチルアミノ-5-アミノ-4-チオクロマノン: (1)で得られた化合物132mgを実施例12-(2)と同様に反応させ、後処理することにより、標記化合物62mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ: 2.09(3H, s), 3.13(1H, d, J=13Hz), 3.52(1H, dd, J=13Hz, 9Hz), 4.72-4.97(1H, m), 6.36(1H, d, J=8.3Hz, 1Hz), 6.50(1H, dd, J=7.66Hz, 1.09Hz), 6.75-7.1(1H, br), 7.09(1H, t, J=8Hz)

【0224】(3) (9S)-1-アミノ-9-エチル-1,2-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-12H-チイノ[4,3,2-de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩: (2)で得られた化合物62mg及びトリオン76mgを実施例12-(3)と同様に10時間反応させ、後処理することにより、標記化合物をアイソマーA (19mg) 及びアイソマーB (11mg) として得た。

アイソマーA:

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3444, 1746, 1660, 1596, 1502  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>中) δ: 0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.89(2H, m), 3.58(2H, ABq, J=15Hz, 14Hz), 5.43(2H, s), 5.49(1H, d, J=16.1Hz), 5.91(1H, d, J=19.5Hz), 6.47-6.55(1H, br. s), 7.43(1H, s), 7.69(1H, d, J=6.84Hz), 7.78-7.82(1H, m), 8.04(1H, d, J=8.3Hz), 8.86-8.95(3H, br)

MASS m/z: 422 (M<sup>+</sup>+1)



アイソマー B :

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3420, 1746, 1660, 1598, 1504  
NMR (DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$  : 0.89(3H, t, J=7.3Hz), 1.89(2H, m), 3.51-3.63(1H, m), 5.39-5.52(4H, m), 5.91(1H, d, J=9.5Hz), 6.49-6.60(1H, br), 7.40(1H, s), 7.71(1H, d, J=7.33Hz), 7.79-7.83(1H, m), 8.04(1H, d, J=8.3Hz), 8.87-9.0(3H, br)

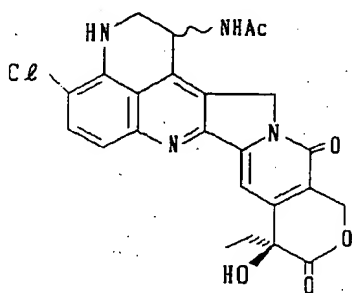
MASS  $m/z$  : 422( $M^+$ )+1

【0225】実施例40

(9S)-1-アセチルアミノ-9-エチル-4-クロル-1,2-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-3H,12H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-c]ベンゾ[ij][2,7]ナフチリジン-10,13(9H,15H)-ジオンの合成 :

【0226】

【化46】



【0227】(1) 1-アセチル-5-アセチルアミノ-8-クロル-2,3-ジヒドロキノリン-4-オン : 実施例17-(1)において、5-アミノ-8-メチル-2,3-ジヒドロキノリン-4-オンの代わりに5-アミノ-8-クロル-2,3-ジヒドロキノリン-4-オン (特開平1-279891号公報) 3.8gを用い、実施例17-(1)と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物2.8gを得た。

融点 : 175-177°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$  : 2.14(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.0-6.2(m, 5H), 7.60(d, 1H, J=9Hz), 8.66(d, 1H, J=9Hz)

【0228】(2) 1-アセチル-3,5-ジアセチルアミノ-8-クロル-2,3-ジヒドロキノリン-4-オン

実施例1-(2)において、8-アセチルアミノ-1-テトラロンの代わりに上記(1)で得られた化合物1.4gを用い、実施例1-(2)と同様に反応させ、後処理し、得られた化合物をさらに実施例1-(3)と同様に反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物0.62gを得た。

融点 : 206-210°C

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1680, 1662, 1576, 1512, 1284  
NMR (CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$  : 2.06(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.25(s, 3H), 3.5-6.5(m, 3H), 7.5-8.7(m, 2H), 11.44(br. s, 1H)

MASS  $m/z$  : 337( $M^+$ ), 339( $M^+$ +2)

【0229】(3) 3,5-ジアミノ-8-クロル-2,3-ジヒドロキノリン-4-オン : (2)で得られた化合物514mgに6N塩酸8mlを加え、110°Cで1.5時間加熱撹拌した。反応液を

冷却し、クロロホルムを加え撹拌させながら1N水酸化ナトリウム水溶液50mlを加え、クロロホルム層を抽出し飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して標記化合物260mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$  : 3.2-3.5(m, 1H), 3.6-3.8(m, 2H), 5.00(br. s, 2H), 5.89(d, 1H, J=9Hz), 6.37(br. s, 2H), 7.09(d, 1H, J=9Hz)

【0230】(4) 3-アセチルアミノ-5-アミノ-8-クロル-2,3-ジヒドロキノリン-4-オン : (3)で得られた化合物260mgをジクロルメタン5ml及びTHF 5mlの混合溶媒に溶解し氷冷撹拌下、ピリジン0.16ml及び無水酢酸0.13mlを加え20分間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣にクロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣をエーテル及び石油エーテルで粉末化して標記化合物287mgを得た。

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3428, 1614, 1498, 1316, 1146  
NMR (CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$  : 2.09(s, 3H), 3.0-4.7(m, 3H), 5.10(br. s, 1H), 5.89(d, 1H, J=9Hz), 6.51(br. s, 1H), 7.11(d, 1H, J=9Hz)

MASS  $m/z$  : 253( $M^+$ ), 255( $M^+$ +2)

【0231】(5) (9S)-1-アセチルアミノ-9-エチル-4-クロル-1,2-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-3H,12H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-c]ベンゾ[ij][2,7]ナフチリジン-10,13(9H,15H)-ジオン : (4)で得られた化合物267mg及びトリオン277mgを実施例17-(5)と同様に7時間反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物202mgを得た。

融点 : 250-270°C (分解)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1748, 1662, 1608, 1158  
NMR (DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$  : 0.87(t, 3H, J=7Hz), 1.7-2.0(m, 2H), 2.50(s, 3H), 3.4-3.6(m, 2H), 5.19, 5.27(ABq, 2H, J=1.9Hz), 5.43(s, 2H), 5.4-5.6(m, 1H), 6.52(s, 1H), 7.29, 7.30(each s, 1H), 7.40(d, 1H, J=9Hz), 7.71(d, 1H, J=9Hz), 8.52(t, 1H, J=8Hz)

MASS  $m/z$  : 480( $M^+$ ), 482( $M^+$ +2)

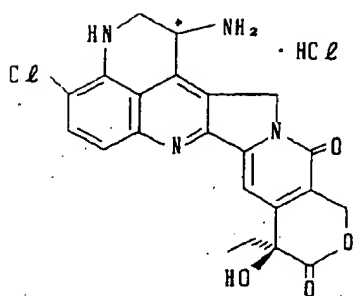
【0232】実施例41

(9S)-1-アミノ-9-エチル-4-クロル-1,2-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-3H,12H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-c]ベンゾ[ij][2,7]ナフチリジン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成 :

【0233】

【化47】

61



【0234】実施例40-(5)で得られた化合物190mgを実施例2と同様に3時間反応させ、後処理を行うことにより、標記化合物をアイソマーA (67mg) 及びアイソマーB (40mg) としてそれぞれ得た。

アイソマーA:

融点 130-150°C (分解)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1744, 1658, 1606, 1162

NMR (DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$ : 0.88(t, 3H, J=7Hz), 1.7-2.0(m, 2H), 3.45(q, 1H, J=7Hz), 3.57, 3.89(each d, 1H, J=12Hz), 4.2-4.5(br, 1H), 5.15(s, 1H), 5.39, 5.79(ABq, 2H, J=19Hz), 5.45(s, 2H), 6.55(s, 1H), 6.85(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.49(d, 1H, J=9Hz), 7.78(d, 1H, J=9Hz), 8.68(br.s, 3H)

MASS  $m/z$ : 438( $M^+$ ), 440( $M^++2$ )

アイソマーB:

融点 250-270°C (分解)

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1750, 1600, 1608, 1160

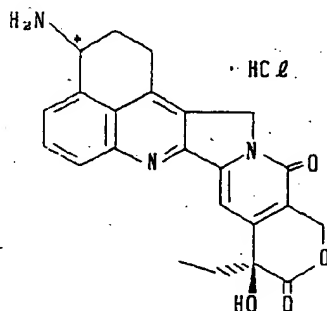
NMR (DMSO- $d_6$ 中)  $\delta$ : 0.88(t, 3H, J=7Hz), 1.7-1.9(m, 2H), 3.56, 3.89(ABq, 1H, J=12Hz), 5.16(s, 1H), 5.41, 5.78(ABq, 2H, J=19Hz), 5.45(s, 2H), 6.56(s, 1H), 6.86(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.49(d, 1H, J=9Hz), 7.79(d, 1H, J=9Hz), 8.67(br.s, 3H)

MASS  $m/z$ : 438( $M^+$ ), 440( $M^++2$ )

【0235】実施例42(9S)-3-アミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成:

【0236】

【化48】



【0237】(1) 8-アセチルアミノ-4-(1,3-ジオキソイ 50

62

ソインドリン-2-イル)-1-テトラロン: 四塩化炭素60mlに8-アセチルアミノ-1-テトラロン1.07g, N-ブロモスクシミド1.28g及び触媒量の過酸化ベンゾイルを加え、

1時間加熱還流した。室温まで冷却した後、析出物を濾去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで展開し目的物を含む画分を濃縮して得たブロム体を20mlのDMFに溶かし0

10℃に冷却した後、440mgのアジ化ナトリウムを少量ずつ加え、0℃で30分さらに室温で1時間攪拌した後、水30mlを加えた。エーテルで2回抽出した後水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより、4位アジド体1.17gを得た。得られたアジド体にベンゼン50ml、トリフェニルホスフィン1.38g、無水フタル酸781mgを加え12時間加熱還流後、40mgのテトラ-n-ブチルアンモニウムシアニドを加え、さらに4時間加熱還流した後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物1.25gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$ : 2.26(3H, s), 2.2-2.3(1H, m), 2.75-3.0(3H, m), 5.69(1H, dd, J=5.4Hz, 10.8Hz), 6.74(1H, d, J=7.8Hz), 7.44(1H, t, J=7.8Hz), 7.75-7.80(2H, m), 7.85-7.82(2H, m), 8.71(1H, d, J=7.8Hz), 12.18(1H, s)

【0238】(2) 8-アミノ-4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-テトラロン: (1)で得られた化合物339mgを4N塩酸10mlに加え、1時間加熱還流した。室温まで冷却した後、炭酸水素ナトリウムを加えてアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物190mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$ : 2.15-2.21(1H, m), 2.7-3.0(3H, m), 5.60(1H, dd, J=4.6Hz, 11.5Hz), 6.22(1H, d, J=7.8Hz), 6.55(1H, d, J=7.8Hz), 7.12(1H, t, J=7.8Hz), 7.74-7.79(2H, m), 7.86-7.90(2H, m)

40【0239】(3) (9S)-3-アミノ-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩: トルエン20mlに(2)で得られた化合物190mg及びトリオン163mgを実施例1-(5)と同様に15時間反応させ、後処理することにより、(9S)-9-エチル-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン263mgを3位異性体の混合物として得た。得られた化合物223mgを実施

例13の(12)と同様に処理することにより、標記化合物をアイソマーA (73mg) 及びアイソマーB (58mg) として得た。

アイソマーA :

融点 : 190℃以上 (分解)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>中) δ : 0.90(3H,t,J=7.3Hz), 1.87(2H,m), 2.2-2.5(2H,m), 3.2-3.45(2H,m), 4.98(1H,m), 5.30(2H,s), 5.44(2H,s), 7.36(1H,s), 7.85-7.93(2H,m), 8.17(1H,d,J=8.3Hz), 8.88(3H,m)

アイソマーB :

融点 : 218℃以上 (分解)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>中) δ : 0.90(3H,t,J=7.3Hz), 1.88(2H,m), 2.3-2.5(2H,m), 3.3-3.4(2H,m), 4.91(1H,m), 5.32(2H,s), 5.45(2H,s), 7.37(1H,s), 7.85(1H,d,J=6.8Hz), 7.92(1H,dd,J=6.8Hz,7.7Hz), 8.19(1H,d,J=7.7Hz), 8.80(3H,m)

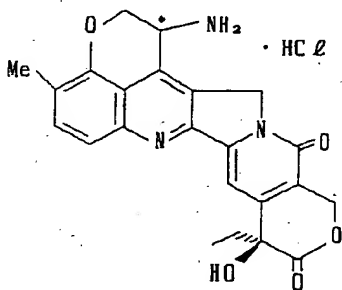
#### 【0240】実施例43

(9S)-1-アミノ-9-エチル-1,2-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-12H-ピラノ[4,3,2-de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸

塩の合成 :

【0241】

【化49】



【0242】(1) 3,5-ジアセチルアミノ-8-メチル-4-クロマノン : 実施例12-(1)において、5-アセチルアミノ-8-メチル-4-チオクロマノンの代わりに5-アセチルアミノ-8-メチル-4-クロマノン (特開平1-279891号公報) 1g を用い、同様に反応させ、後処理することにより、標記化合物105mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.11(3H,s), 2.17(3H,s), 2.22(3H,s), 3.98(1H,dd,J=12.1Hz,15.1Hz), 4.70-5.05(2H,m), 6.26(1H,m), 7.34(1H,d,J=8.3Hz), 8.18(1H,d,J=8.3Hz)

【0243】(2) 3-アセチルアミノ-5-アミノ-8-メチル-4-クロマノン : (1)で得られた化合物100mgを濃塩酸3mlに加え、80℃で1時間攪拌した。冷却後、氷水5mlを加え炭酸ナトリウムを加えアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル (4 : 1) の混合溶媒で展開して、目的物を含む

画分を濃縮することにより、標記化合物48mgを得た。

融点 : 178-180℃

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup> : 3448, 3328, 1650, 1628, 1484

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.06(3H,s), 2.08(3H,s), 3.7-4.1(1H,m), 4.65-5.05(2H,m), 6.14(1H,d,J=8.3Hz), 7.06(1H,d,J=8.3Hz)

【0244】(3) (9S)-1-アミノ-9-エチル-1,2-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-12H-ピラノ[4,3,2-de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩 : (2)で得られた化合物139mg及びトリオン156mgを酢酸12mlに加え、6時間加熱還流した。反応液を冷却し、溶媒を溜去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (98 : 2) で展開して、目的物を含む画分を濃縮して得られた残渣に、濃塩酸5mlを加え80℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に水20mlを加え不溶物を濾過により除き、濾液を高速液体クロマトグラフィー (CAPCELL PAK C18 ; アセトニトリル-水-1N塩酸 (18 : 82 : 1) で展開) で精製し、標記化合物をアイソマーA (77mg) 及びアイソマーB (93mg) として得た。

アイソマーA :

融点 : 200℃以上 (分解)

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup> : 3432, 1756, 1658, 1602

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>中) δ : 0.89(3H,t,J=6.8Hz), 1.83-1.92(2H,m), 2.44(3H,s), 4.44(1H,d,J=12.2Hz), 4.91(1H,d,J=12.2Hz), 5.20(1H,brs), 5.39,5.78(2H,ABq,J=19Hz), 5.44(2H,s), 7.37(1H,s), 7.78(1H,d,J=8.8Hz), 7.80(1H,d,J=8.8Hz), 8.88(3H,br)

MASS m/z : 420(M<sup>+</sup>+1)

30 アイソマーB :

融点 : 200℃以上 (分解)

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup> : 3444, 1746, 1658, 1596

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>中) δ : 0.90(3H,t,J=7.3Hz), 1.83-1.92(2H,m), 2.45(3H,s), 4.44(1H,d,J=11.7Hz), 4.91(1H,d,J=11.7Hz), 5.20(1H,brs), 5.41,5.78(2H,ABq,J=19.5Hz), 5.44,5.48(2H,ABq,J=16.6Hz), 7.40(1H,s), 7.78(1H,d,J=8.8Hz), 7.82(1H,d,J=8.8Hz), 8.97(3H,br)

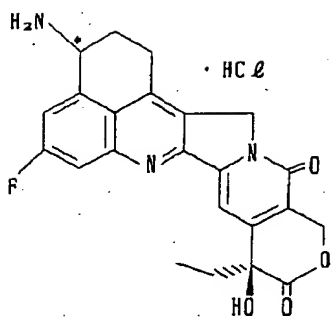
MASS m/z : 420(M<sup>+</sup>+1)

#### 【0245】実施例44

(9S)-3-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成 :

【0246】

【化50】



【0247】(1) 4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブタノイックアシッド：フルオロベンゼン79.6gに無水コハク酸50gと塩化アルミニウム133.3gを加え、6時間加熱還流した。過剰のフルオロベンゼンを留去した後、残渣を冷1%塩酸水溶液2lに加え、析出物を濾取し、水で洗浄した後、乾燥することにより、標記化合物73gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.82(2H,t,J=6.6Hz), 3.29(2H,t,J=6.6Hz), 7.1-7.2(2H,m), 7.9-8.1(2H,m)

【0248】(2) 4-(4-フルオロフェニル)ブタノイックアシッド メチルエステル：(1)で得られた化合物73gを酢酸600mlに溶解し、40%過塩素酸20ml及び10%パラジウム-炭素10gを加え、5気圧で接触水素添加を行う。酢酸を留去した後水100mlを加え、酢酸エチルで抽出した後、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣にジクロロメタン100ml、炭酸ナトリウム74g、塩化チオニル30mlを加え、3時間加熱還流した後0℃に冷却した。メタノール150mlを徐々に加え室温で12時間

攪拌した後、酢酸エチル300mlを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去することにより、標記化合物66.7gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.93(2H,quintet,J=7.8Hz), 2.32(2H,t,J=7.8Hz), 2.62(2H,t,J=7.8Hz), 3.66(3H,s), 6.96(2H,m), 7.13(2H,m)

【0249】(3) 4-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)ブタノイックアシッド メチルエステル：(2)で得られた化合物66.7gを冷濃硫酸600mlに加え、内温5℃以下に保ちながら硝酸カリウム50gの濃硫酸溶液300mlを滴下した。滴下終了後さらに30分間攪拌した後、反応液を氷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(40:3)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物39.3gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.98(2H,m), 2.40(2H,t,7.3Hz), 2.91(2H,t,J=7.8Hz), 3.69(3H,s), 7.27(1H,ddd,J=2.9H

z,7.8Hz,8.3Hz), 7.37(1H,dd,J=5.3Hz,8.3Hz), 7.66(1H,d,J=2.9Hz,8.8Hz)

【0250】(4) 4-(2-アセチルアミノ-4-フルオロフェニル)ブタノイックアシッド メチルエステル：(3)で得られた化合物39.3gと10%パラジウム-炭素3gをメタノール200mlに加え6時間接触水素添加を行う。触媒を濾去し溶媒を留去した後、残渣にクロロホルム50mlを加え、室温で攪拌しながら無水酢酸50mlを加え、3時間攪拌した。反応液を濃縮乾固することにより、標記化合物42.0gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.72-1.85(2H,m), 2.31(3H,s), 2.45(2H,m), 2.56(2H,m), 3.76(3H,s), 6.71(1H,dt,J=2.5Hz,8.3Hz), 7.04(1H,dd,J=6.3Hz,8.3Hz), 8.08(1H,dd,J=2.5Hz,10.8Hz)

【0251】(5) 5-アセチルアミノ-7-フルオロ-1-テトラロン：(4)で得られた化合物42gをメタノール100mlに溶かし、1N水酸化ナトリウム200mlを加えて室温で3時間攪拌した。反応液を約200mlに濃縮した後、濃塩酸を加えて酸性とし酢酸エチル100mlで3回抽出を行う。

酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去を留去した。残渣にジクロロメタン100mlを加え、さらに炭酸ナトリウム17g、塩化チオニル12mlを加えた後、2時間加熱還流した。室温まで冷却し、不溶物を濾去した。濾液を濃縮し、残渣に200mlの1,2-ジクロロエタンと塩化アルミニウム40gを加え70℃で3時間、90℃で1時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル(7:3)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物17gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.16(2H,m), 2.24(3H,s), 2.66(2H,t,J=6.83Hz), 2.78(2H,t,J=6.0Hz), 7.08(1H,br.s), 7.59(1H,dd,J=2.4Hz,8.3Hz), 7.84(1H,dd,J=2.4Hz,7.8Hz)

【0252】(6) 5-アセチルアミノ-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン：(5)で得られた化合物10.5g、10%パラジウム-炭素5g及び過塩素酸5mlを酢酸300mlに加え、5気圧で6時間接触水素添加を行う。触媒を濾去し、反応液を約50mlに濃縮した後、水100mlを加えクロロホルムで3回抽出を行う。クロロホルム層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去することにより、標記化合物9.5gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.7-1.9(4H,m), 2.20(3H,s), 2.52(2H,m), 2.75(2H,m), 6.61(1H,d,J=8.8Hz), 6.94(1H,m), 7.59(1H,d,J=9.8Hz)

【0253】(7) 8-アセチルアミノ-6-フルオロ-1-テトラロン：(6)で得られた化合物9.46gをアセトン420mlに

溶かし、42mlの15%硫酸マグネシウム水溶液を加え、0℃に冷却し、過マンガン酸カリウム21.7gを少量ずつ加えた。添加終了後0℃で50分間攪拌し、さらに室温で1時間攪拌した後、反応液を水1lに注ぎクロロホルムで3回抽出した。クロロホルム層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(3:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物7.98gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.08(2H,m), 2.24(3H,s), 2.69(2H,t,J=6.4Hz), 2.96(2H,t,J=6.1Hz), 6.64(1H,dd,J=2.4Hz, 8.3Hz), 8.42(1H,dd,J=2.4Hz, 12.0Hz), 12.35(1H,br.s)

【0254】(8) 6-フルオロ-8-トリフェニルメチルアミノ-1-テトラロン : (7)で得られた化合物287mgに4N塩酸10mlを加え、1時間加熱還流した。反応液を氷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(7:3)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮した。残渣にジクロロメタン5ml、トリエチルアミン0.8ml、トリフェニルメチルクロリド1.5gを加え、4時間加熱還流した。室温まで冷却した後、ジクロロメタン20mlを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(3:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物706mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.03(2H,m), 2.66(2H,t,J=6.4Hz), 2.84(2H,t,J=6.1Hz), 5.67(1H,dd,J=2.4Hz, 12.7Hz), 6.02(1H,dd,J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.2-7.4(15H,m), 11.29(1H,s)

【0255】(9) 6-フルオロ-8-トリフェニルメチルアミノ-4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-テトラロン : 四塩化炭素30mlに(8)で得られた化合物706mg、N-ブロモスクシイミド231mg及び触媒量の過酸化ベンゾイルを加え、30分間加熱還流した。室温まで冷却した後クロロホルム30mlを加え、1N冷水酸化ナトリウム、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣を5mlのDMFに溶かし0℃に冷却した後、160mgのアジ化ナトリウムを少量ずつ加え、0℃で1時間さらに室温で1時間攪拌した後、水30mlを加えた。エーテルで2回抽出した後水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(9:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより、4位アジド体344mgを得た。得られたアジド体にベ

ンゼン20ml、トリフェニルホスフィン205mg、無水フタル酸116mgを加え、12時間加熱還流した後40mgのテトラ-n-ブチルアンモニウムシアニドを加え、さらに8時間加熱還流した後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-ヘキサン

(1:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物440mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.15(1H,m), 2.7-3.1(3H,m), 5.55(1H,dd,J=4.40Hz, 12.2Hz), 5.75(1H,dd,J=2.4Hz, 7.8Hz), 5.77(1H,dd,J=2.4Hz, 10.2Hz), 7.2-7.4(15H,m), 7.67(2H,m), 7.88(2H,m), 11.41(1H,s)

【0256】(10) 8-アミノ-6-フルオロ-4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-テトラロン : 0℃に冷却したギ酸8mlに(1)で得られた化合物423mgを加え、攪拌しながら濃塩酸1滴を加えた。室温で1時間攪拌した後、溶媒を留去した。残渣をクロロホルムに溶解し、濃縮した後エーテル-ヘキサン混合溶媒を加えて析出する結晶を濾取することにより、標記化合物132mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.16(1H,m), 2.7-3.05(3H,m), 5.56(1H,dd,J=4.4Hz, 11.7Hz), 5.95(1H,dd,J=9.8Hz), 6.21(1H,dd,J=2.0Hz, 10.8Hz), 7.78(2H,m), 7.90(2H,m)

【0257】(11) (9S)-3-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩 : トルエン10mlに(10)で得られた化合物125mg及び(S)-4-エチル-4-ヒドロキシ-7,8-ジヒドロ-1H-ピラノ[3,4-f]インドリジン-3,6,10(4H)-トリオン104mgを実施例1-(5)と同様に22時間反応させ、後処理することにより、(9S)-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン119mgを3位異性体の混合物として得た。得られた化合物119mgを、実施例13の(12)と同様に処理することにより、標記化合物をアイソマーA(31mg)及びアイソマーB(35mg)として得た。

アイソマーA :

融点 : 206℃から徐々に着色(分解)

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中) δ : 0.88(3H,t,J=7.3Hz), 1.87(2H,m), 2.21-2.33(1H,m), 2.40-2.55(1H,m), 3.25-3.40(2H,m), 4.92(1H,m), 5.31(2H,s), 5.45(2H,s), 6.54(1H,s), 7.35(1H,s), 7.81(1H,dd,J=2.4Hz, 9.3Hz), 7.97(1H,dd,J=2.4Hz, 10.3Hz), 8.70(3H,br.s)

アイソマーB :

融点 : 194℃から徐々に着色(分解)

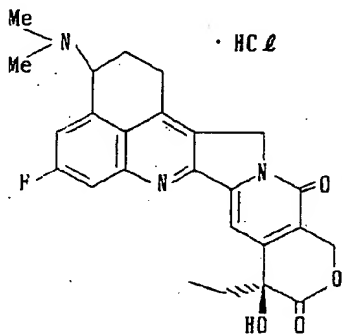
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中) δ : 0.88(3H,t,J=7.3Hz), 1.88(2H,m), 2.2-2.3(1H,m), 2.4-2.5(1H,m), 3.3-3.4(2H,m), 4.94(1H,m), 5.31(2H,s), 5.45(2H,s), 7.36(1H,s), 7.82(1H,dd,J=2.4Hz, 9.3Hz), 7.98(1H,dd,J=2.4Hz, 10.2Hz), 8.81(3H,br.s)

## 【0258】実施例45

(9S)-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-3-ジメチルアミノ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成:

【0259】

【化51】



【0260】実施例44で得た化合物(アイソマーA) 15 mgに、35%ホルマリン水溶液 1ml、ギ酸0.08mlおよび1 N水酸化ナトリウム0.03mlを加え、1時間加熱還流した後、溶媒を留去した。残渣に1 N塩酸 2mlを加え、溶媒を留去後、水 4mlを加え不溶物を濾過により除き、濾液を高速液体クロマトグラフィー [CAPCELL PAK C18; アセトニトリル-水-1 N塩酸 (17:83:1) で展開] で精製し、標記化合物 9mgを得た。

融点: 182°C以上 (分解)

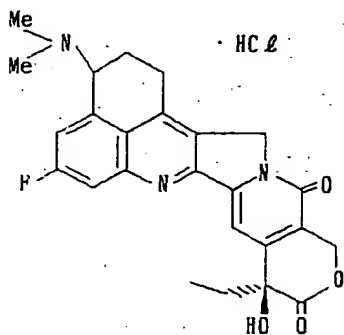
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>中) δ: 0.88(3H,t,J=7.3Hz), 1.87(2H,m), 2.3-2.7(2H,m), 2.85(3H,d,J=4.4Hz), 2.87(3H,d,J=4.4Hz), 3.2-3.6(2H,m), 4.99(1H,m), 5.25,5.36(2H,ABq,J=19Hz), 5.45(2H,s), 6.55(1H,m), 7.36(1H,s), 8.0-8.1(2H,m), 10.42(1H,m)

## 【0261】実施例46

(9S)-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-3-ジメチルアミノ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成:

【0262】

【化52】



【0263】実施例44で得た化合物(アイソマーB) 20 mgを、実施例45と同様に処理した後、高速液体クロマトグラフィー [CAPCELL PAK C18; アセトニトリル-水-1 N塩酸 (21:79:1) で展開] で精製し、標記化合物 9mgを得た。

融点: 230°C以上 (分解)

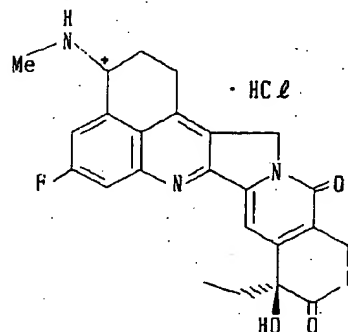
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>中) δ: 0.88(3H,t,J=7.3Hz), 1.88(2H,m), 2.3-2.7(2H,m), 2.86(3H,d,J=4.4Hz), 2.89(3H,d,J=4.9Hz), 3.3-3.5(2H,m), 4.99(1H,m), 5.26,5.37(2H,ABq,J=19Hz), 5.45(2H,s), 6.55(1H,m), 7.36(1H,s), 8.01(1H,dm,J=9.3Hz), 8.05(1H,dm,J=9.8Hz), 10.25(1H,m)

## 【0264】実施例47

(9S)-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-3-メチルアミノ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成:

【0265】

【化53】



【0266】(1) 5-アセトアミノ-7-フルオロ-1-メチルトリフルオロアセトアミノテトラロン: エタノール20mlに実施例44の(5)で得た化合物1.02g、11mlの40%メチルアミン水溶液および1.2gの10%パラジウム-炭素を加え、9.5時間接触水素添加を行った後、触媒を濾去し、濾液を濃縮乾固した。残渣を20mlのクロロホルムに溶解し、2mlのトリエチルアミンを加え、0°Cで攪拌しながら無水トリフルオロ酢酸 4mlを加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液を希塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル (9:1) で展開し、目的物を含む画分より標記化合物 1.33gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ: 1.7-2.0(1.6H,m), 2.0-2.3(2.4H,m), 2.22(3H,s), 2.5-2.7(2H,m), 2.71,2.84(3H,each s), 5.15(0.4H,m), 5.79(0.6H,m), 6.54(0.6H,d,J=8.3Hz), 6.65(0.4H,d,J=8.3Hz), 6.97(1H,m), 7.65-7.75(1H,m)

【0267】(2) 8-アセトアミノ-6-フルオロ-4-メチルトリフルオロアセトアミノ-1-テトラロン: (1)で得た化合物1.32gに、アセトン60mlと6mlの15%硫酸マグネシ

ウム水溶液を加え、0℃で攪拌しながら1.9gの過マンガン酸カリウムを徐々に加える。添加終了後、同温度で30分間、さらに室温で30分間攪拌した後、水60mlを加え、クロロホルムで3回抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル(9:1)で展開し、目的物を含む画分より標記化合物748mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ: 2.0-2.4(2H,m), 2.26(3H,s), 2.7-3.0(2H,m), 2.84, 2.97(3H, each small m), 5.30(0.3H, dd, J=4.9Hz, 11.7Hz), 5.96(0.7H, dd, J=4.4Hz, 11.7Hz), 6.43(0.7H, dm, J=7.3Hz), 6.56(0.3H, dm, J=7.3Hz), 8.57(0.7H, dd, J=2.4Hz, 11.2Hz), 8.60(0.3H, dd, J=2.9Hz, 11.7Hz), 12.3(1H, br.s)

【0268】(3) 8-アミノ-6-フルオロ-4-メチルトリフルオロアセチルアミノ-1-テトラロン: (2)で得た化合物722mgに20mlの4N塩酸を加え、5時間加熱還流した。室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウムを加え弱アルカリ性とした後、クロロホルムで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣に50mlのジクロロメタンと0.29mlのトリエチルアミンを加え、氷塩浴中(-12℃)で冷却攪拌しながら、無水トリフルオロ酢酸0.29mlを含むジクロロメタン溶液15mlを滴下した。同温度で1時間攪拌した後、反応液を水、飽和クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル(19:1)で展開し、目的物を含む画分より標記化合物421mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ: 2.0-2.4(2H,m), 2.6-2.9(2H,m), 2.86, 2.98(3H, each s), 5.20(0.35H, dd, J=4.4Hz, 11.7Hz), 5.87(0.65H, dd, J=4.4Hz, 11.7Hz), 5.97(0.65H, dm, J=9.3Hz), 6.09(0.35H, dm, J=9.3Hz), 6.26(0.65H, dd, J=2.4Hz, 8.7Hz), 6.28(0.35H, dd, J=2.0Hz, 8.8Hz)

【0269】(4) (9S)-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-3-メチルアミノ-1H,12H-ベンゾ[d,e]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩: トルエン24mlに(3)で得た化合物378mgおよびトリオン330mgを加え、実施例1の(5)と同様に19時間反応させ、後処理することにより(9S)-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-3-メチルトリフルオロアセチルアミノ-1H,12H-ベンゾ[d,e]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン340mgを3位異性体の混合物として得る。得られた化合物300mgに濃塩酸30mlを加え、80℃で2.5時間攪拌した後、溶媒を留去した。残渣に水15mlを加え、不溶物を濾過により除き、濾液を高速液体クロマトグラフィー [CAPCELL PAK C18; アセトニトリル-水

-1N塩酸(20:80:1)で展開]で精製し、標記化合物をアイソマーA(83mg)とアイソマーB(103mg)として得た。

アイソマーA:

融点: 230℃以上(分解)

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中) δ: 0.89(3H,t,J=7.3Hz), 1.87(2H,m), 2.3-2.6(2H,m), 2.70(3H,br.s), 3.3-3.5(2H,m), 4.81(1H,m), 5.26, 5.37(2H,ABq,J=19.1Hz), 5.45(2H,s), 6.55(1H,s), 7.36(1H,s), 7.90(1H,dd,J=2.4Hz, 9.3Hz), 8.03(1H,dd,2.4Hz,J=9.8Hz), 9.2-9.4(2H,m)

アイソマーB:

融点: 230℃以上(分解)

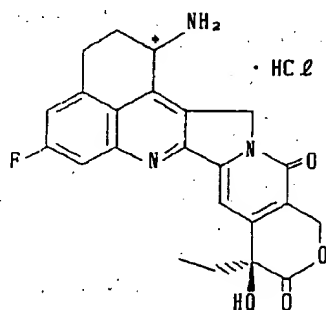
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中) δ: 0.88(3H,t,J=7.3Hz), 1.88(2H,m), 2.3-2.6(2H,m), 2.70(3H,br.s), 3.3-3.5(2H,m), 4.82(1H,m), 5.26, 5.37(2H,ABq,J=19Hz), 5.45(2H,s), 6.54(1H,s), 7.36(1H,s), 7.91(1H,dd,J=2.4Hz, 9.3Hz), 8.03(1H,dd,2.4Hz,J=10.3Hz), 9.2-9.5(2H,m)

【0270】実施例48

(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩の合成:

【0271】

【化54】



【0272】(1) 2,8-ジアセチルアミノ-6-フルオロ-1-テトラロン: THF溶液60mlに2.28gのカリウム-t-ブトキシドを加え、窒素気流下0℃で攪拌しながら、実施例44の(7)で得た化合物3gを含むTHF溶液90mlを徐々に加え、10分間攪拌した後、亜硝酸n-ブチル2.44mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を希塩酸水溶液に注ぎ、クロロホルムで3回抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣に酢酸87mlと無水酢酸87mlを加え、室温で攪拌しながら亜鉛末11gを徐々に加え、さらに10分間攪拌した。不溶物を濾去し、溶媒を留去した後、残渣をクロロホルム100mlに溶解し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エ



チル (2:3) の混合溶媒で展開して、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物2.82gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.8-2.0 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.67 (1H, m), 3.02 (1H, m), 3.25 (1H, m), 4.65 (1H, ddd, J=4.9Hz, 5.4Hz, 13.2Hz), 6.48 (1H, br. s), 6.64 (1H, d, J=8.3Hz, 2.4Hz), 8.43 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.4Hz)

【0273】(2) 8-アミノ-6-フルオロ-2-トリフルオロアセトアミノ-1-テトラロン: (1) で得た化合物1.23gに濃塩酸20mlを加え、100℃で12時間攪拌した。室温まで冷却した後、水200mlを加え、クロロホルムで2回洗浄した。水層に水酸化ナトリウムを加えアルカリ性にした後、クロロホルムで4回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣を乾燥THF50mlに溶かし、トリエチルアミン0.59mlを加えた後、氷-塩浴中で冷却しながら0.6mlの無水トリフルオロ酢酸を含むTHF溶液10mlを滴下した。同温度で1時間攪拌した後、水5mlを加え溶媒を留去した。残渣に水30mlを加え、クロロホルムで3回抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで展開して、目的物を含む画分を濃縮することにより、標記化合物1.1gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.88 (1H, ddd, J=4.4Hz, 13.2Hz, 25.4Hz), 2.79 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.15 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J=4.4Hz, 4.9Hz, 13.2Hz), 6.21 (2H, m)

【0274】(3) (9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン・塩酸塩: (2) で得た化合物144mgとトリオン130mgをトルエン30mlに加え、触媒量のPPTSを添加後、ディーンスターク装置を用いて41時間加熱還流した。反応液を冷却し、溶媒を溜去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (99:1) で展開して、目的物を含む画分を濃縮して得られる残渣に、メタノール5ml、水5ml、4N塩酸4mlを加え80℃で5時間攪拌した。溶媒を濃縮した後、水4mlを加え不溶物を濾過により除き、高速液体クロマトグラフィー [CAPCELL PAK C18; アセトニトリル-水-1N塩酸 (22:78:1) で展開] で精製し、標記化合物をアイソマー-A (19mg) およびアイソマー-B (16

アイソマー-A:

融点: 200℃以上 (分解)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>中) δ : 0.89 (3H, t, J=7.3Hz), 1.89 (2H, m), 2.15-2.27 (1H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 5.07 (1H, m), 5.42, 5.84 (2H, ABq, J=19.5Hz), 5.46 (2H, s), 6.55 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J=2.4Hz, 9.3Hz), 7.86 (1H, dd, J=2.4Hz, 10.3Hz), 8.2-8.6 (3H, m)

アイソマー-B:

融点: 210℃以上 (分解)

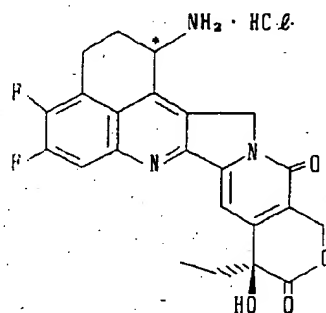
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>中) δ : 0.88 (3H, t, J=7.3Hz), 1.88 (2H, m), 2.15-2.27 (1H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 5.12 (1H, m), 5.42, 5.83 (2H, ABq, J=19.1Hz), 5.46 (2H, s), 6.55 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.62 (1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.86 (1H, dd, J=2.4Hz, 10.2Hz), 8.4-8.6 (3H, m), 7.86 (1H, dd, J=2.4Hz, 10.2Hz), 8.4-8.6 (3H, m)

【0275】実施例49

(9S)-1-アミノ-9-エチル-4,5-ジフルオロ-9-ハイドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンの合成:

【0276】

【化55】



【0277】(1) 4-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソブタノイックアシッド: ジフルオロベンゼン57gに無水コハク酸45gと塩化アルミニウム130.7gを加え、4時間加熱還流した。反応液に1%塩酸水溶液200mlを加え、クロロホルムで抽出し、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (30:1) の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより標記化合物30gを得た。NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.82 (2H, t, J=7Hz), 3.26 (2H, t, J=7Hz), 7.0-7.9 (3H, m)

【0278】(2) 4-(3,4-ジフルオロフェニル)ブタノイックアシッド: (1) で得た化合物30gを酢酸200mlに溶解し、60%過塩素酸8mlおよび10%パラジウム-炭素3gを加え、6.5気圧で接触水素添加を行った。触媒を濾去し、酢酸を留去した後、残渣に酢酸エチル600mlを加え、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去することにより、標記化合物26gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.8-2.1 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=7Hz), 2.64 (2H, t, J=7Hz), 6.9-7.1 (3H, m)

【0279】(3) 4-(4,5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル)ブタノイックアシッド: (2) で得た化合物500mgを濃硫酸4mlに加え、内温5℃以下に保ちながら硝酸カリウム371mgを含む濃硫酸溶液2.5mlを滴下した。滴下終了後30分間攪拌した後、反応液を氷水中に注ぎ、クロロホルム100mlで抽出した。クロロホルム層を水洗し、無水



硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去することにより、標記化合物480mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.8-2.1(2H,m), 2.48(2H,t,J=7Hz), 2.9-3.0(2H,m), 7.21(1H,dd,J=7Hz,10Hz), 7.90(1H,dd,J=7Hz,10Hz)

【0280】(4) 4-(2-アセチルアミノ-4,5-ジフルオロフェニル)ブタノイックアシッド: (3)で得た化合物380mgを酢酸5ml、無水酢酸10mlの混合溶媒に溶解し、10%パラジウム-炭素60mgを加え、接触水素添加を行った。触媒を濾去し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、クロロホルム-メタノール(10:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより標記化合物90mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.7-1.9(2H,m), 2.29(3H,s), 2.4-2.6(4H,m), 6.93(1H,dd,J=8Hz,12Hz), 8.09(1H,dd,J=8Hz,12Hz), 8.53(1H,br s)

【0281】(5) 5-アセチルアミノ-7,8-ジフルオロ-1-テトラロン: (4)で得た化合物9.07gをジクロルメタン450mlに溶解し、室温攪拌下、五塩化リン7.71gを加え、1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にジクロルメタンを加えて再び留去した。残渣に1,2-ジクロルエタン500ml、無水塩化アルミニウム9.88gを加え、70℃で1時間攪拌後、15時間穏やかに加熱還流した。反応液を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、クロロホルム-メタノール(50:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより標記化合物2.31gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.1-2.2(2H,m), 2.23(3H,s), 2.5-2.7(2H,m), 2.7-2.9(2H,m), 6.93(1H,br s), 7.84(1H,dd,J=7Hz,11Hz)

【0282】(6) 5-アセチルアミノ-7,8-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン: (5)で得た化合物1gをエタノール20mlに溶解し、室温攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム166mgを加え、20分間攪拌した。反応液にクロロホルム、10%グエン酸を加え、クロロホルム層を抽出した。クロロホルム層を濃縮し、残渣にトルエン20ml、およびp-TsOHを少量加えて1時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル100mlを加えて、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をエタノール20ml、ジオキサン20mlおよび酢酸0.2mlの混合溶媒に溶解し、酸化白金200mgを加え接触水素添加を行った。触媒を濾去し、濾液を濃縮し残渣にエーテルを加えて析出物を濾取して標記化合物0.8gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.79(4H,br s), 2.18(3H,s), 2.52(2H,br s), 2.73(2H,br s), 6.91(1H,br s), 7.4-7.6(1H,m)

【0283】(7) 8-アセチルアミノ-5,6-ジフルオロ-1-テトラロン: (6)で得た化合物810mgをアセトン30mlに溶

解し、15%硫酸マグネシウム3mlを加えて攪拌下、過マンガン酸カリウム1.17gを徐々に加えた。1時間後、反応液にクロロホルムを加えて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物806mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.05-2.17(2H,m), 2.23(3H,s), 2.68(2H,t,J=5.85Hz), 3.00(2H,t,J=5.85Hz), 8.61(1H,d,J=7.8Hz,13.2Hz), 12.1-12.23(1H,br s)

【0284】(8) 2,8-ジアセチルアミノ-5,6-ジフルオロ-1-テトラロン: (7)で得られた化合物300mgを7.5mlのTHFに溶解した溶液を、第3級カリウムブトキシド309mgを含むTHF15mlおよび第3級ブタノール1.5mlの混合溶媒に、N<sub>2</sub>気流下0℃で徐々に加える。同温度で10分間攪拌後、n-ブチルナイトライト0.22mlを0℃で滴加した後徐々に温度を20℃まで上げながら1.5時間攪拌する。1N塩酸を用いてpHを1とした後、クロロホルムで抽出する。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣に酢酸15ml、無水酢酸15mlを加え、さらに亜鉛末1gを加えて20℃で18時間攪拌する。不溶物を濾過により除き、溶媒を留去した後、残渣をクロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付す。クロロホルム-メタノール(97:3)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより標記混合物311mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.83-1.94(1H,m), 2.10(3H,s), 2.21(3H,s), 2.59-2.67(1H,m), 2.92-3.01(1H,m), 3.18-3.26(1H,m), 4.62-4.68(1H,m), 6.70(1H,d,J=5.9Hz), 8.56(1H,dd,J=7.3Hz,13.2Hz), 11.64-11.67(1H,br s)

【0285】(9) 2,8-ジアミノ-5,6-ジフルオロ-1-テトラロン: (8)で得られた化合物300mgを3N塩酸50mlに加え、60℃で3.5時間攪拌する。ついで濃塩酸15mlを加え90℃で30分間攪拌した後、冷却し炭酸水素ナトリウムを用いて反応液を中和し300mlのクロロホルムで抽出する。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物140mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.79-1.93(1H,m), 2.68-2.81(2H,m), 3.16-3.20(1H,m), 3.53-3.56(1H,m), 6.26-6.29(2H,m), 6.34-6.45(2H,m), 7.28(1H,s)

【0286】(10) 8-アミノ-5,6-ジフルオロ-2-トリフルオロアセチルアミノ-1-テトラロン: (9)で得られた化合物140mgをTHF10mlに溶解し、0℃に冷却後トリエチルアミン75mgを加え、さらに無水トリフルオロ酢酸155mgを徐々に加える。1.5時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出する。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、クロロホルム-メタノール(97:3)の混合

溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより標記混合物93mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$  : 1.85(1H,ddd,J=4.4Hz,13Hz,26.1Hz), 2.75-2.84(2H,m), 3.20-3.26(1H,m), 4.5(1H,dd,J=4.9Hz,13.7Hz), 6.31(1H,dd,J=6.3Hz,11.7Hz), 6.35-6.44(2H,br s), 7.54-7.6(1H,br s)

【0287】(11) (9S)-9-エチル-4,5-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-1-トリフルオロアセチルアミノ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン : (10)で得た化合物90mgをトルエン20mlに溶解し、トリオン81mg、およびPPTS20mgを加えた後、窒素気流中で111時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、クロロホルム-メタノール (30 : 1) の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより標記化合物98mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$  : 1.01(3H,t,J=7Hz), 1.80-1.83(2H,m), 2.01(1H,s), 2.33(1H,s), 2.96(1H,dd,J=6.35Hz,7.32Hz), 4.32-4.36(1H,m), 5.23(3H,dd,J=6.35Hz,17.1Hz), 5.67(1H,d,J=17.1Hz), 7.55(1H,s)

【0288】(12) (9S)-1-アミノ-9-エチル-4,5-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン 塩酸塩 : (11)で得た化合物95mgを1N塩酸30mlに加え1時間加熱還流した後、溶媒を留去して得られる残渣に水30mlを加え不溶物を濾過により除く。濾液を高速液体クロマトグラフィー [CAPCELL PAK C18; アセトニトリル : 水 : 1N塩酸 (20 : 80 : 1) で展開] で精製し、標記化合物をアイソマーA (6.2mg) およびアイソマーB (5.9mg) として得た。

アイソマーA :

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$  : 3416, 1746, 1660, 1602, 1512

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中)  $\delta$  : 0.87(3H,t,J=7.3Hz), 1.82-1.91(2H,m), 2.15-2.26(1H,m), 5.11-5.18(1H,br s), 5.44, 5.84(2H,ABq,J=19Hz), 5.45(2H,s), 7.35(1H,s), 8.18(1H,dd,J=7.8Hz,11.5Hz), 8.55-8.64(3H,br)

MASS m/z : 439(M<sup>+</sup>)

アイソマーB :

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$  : 2932, 1750, 1658, 1596, 1508

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>中)  $\delta$  : 0.86(3H,t,J=7.3Hz), 1.83-1.92(2H,m), 2.15-2.24(1H,m), 5.12-5.16(1H,br s), 5.44, 5.82(2H,ABq,J=19Hz), 5.45(2H,s), 6.55(1H,s), 7.35(1H,s), 8.19(1H,dd,J=7.8Hz,11.5Hz), 8.53-8.66(3H,br)

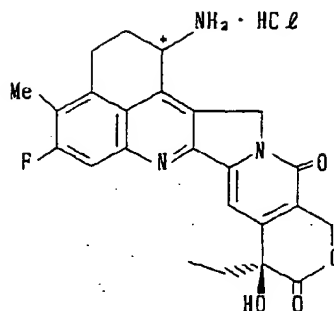
MASS m/z : 439(M<sup>+</sup>)

#### 【0289】実施例50

(9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン 塩酸塩 :

【0290】

【化56】



【0291】(1) 4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-オキソブタノイックアシッド : 2-フルオロトルエン250mlに無水コハク酸200gと塩化アルミニウム800gを加え、80℃で1時間加熱する。反応液を冷1%塩酸水溶液5lに加え、酢酸エチルで抽出し、1N塩酸および水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去することにより標記化合物345gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$  : 1.89-1.97(2H,m), 2.24(3H,s), 2.36(2H,t,J=7.3Hz), 2.60(2H,t,J=7.3Hz), 6.84-6.99(3H,m)

【0292】(2) 4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ブタノイックアシッド メチルエステル : (1)で得た化合物172gを酢酸700mlに溶解し、40%過塩素酸10mlおよび10%パラジウム-炭素30gを加え、6気圧で接触水素添加を行う。不溶物を濾過により除去した後、酢酸を留去して得られる残渣に水2lを加え、クロロホルムで抽出した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去した後、残渣にメタノール1lを加え0℃に冷却する。この溶液に塩化チオニル269gを徐々に滴加した後、ジメチルホルムアミド10mlを加え室温で12時間攪拌した後反応液を濃縮し、クロロホルムで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去することにより、標記化合物153gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中)  $\delta$  : 1.91(2H,quintet,J=7.5Hz), 2.24(3H,d,J=2Hz), 2.31(2H,t,7.5Hz), 2.57(2H,t,J=7.5Hz), 3.66(3H,s), 6.89(1H,t,J=9Hz), 6.93(1H,ddd,J=9Hz,5Hz,3Hz), 6.97(1H,dd,J=7Hz,3Hz)

【0293】(3) 4-(4-フルオロ-3-メチル-6-ニトロフェニル)ブタノイックアシッド メチルエステル : (2)で得た化合物10.9gを冷濃硫酸6mlに加え、内温5℃以下に保ちながら硝酸カリウム5.8gの濃硫酸溶液15mlを滴加する。滴加終了後さらに20分間攪拌した後、反応液を氷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、

ヘキサン-酢酸エチル (90 : 7) の混合溶媒で展開し、

目的物を含む画分を濃縮することにより標記化合物7.1gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.97(2H, quintet, J=8Hz), 2.34(3H, d, J=2Hz), 2.41(2H, t, J=8Hz), 2.90(2H, t, J=8Hz), 3.69(3H, s), 7.18(1H, d, J=7Hz), 7.66(1H, d, J=9Hz)

【0294】(4) 7-フルオロ-8-メチル-5-ニトロ-1-テトラロン : (3)で得た化合物7.1gをメタノール20mlに溶かし、15%水酸化ナトリウム10mlを加えて室温で3時間攪拌する。反応液を濃縮した後、濃塩酸を加えて酸性としクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去する。残渣を110℃に加熱したポリリン酸50mlに徐々に加えた後、4.5時間攪拌する。反応液を氷水100mlに加え、酢酸エチルで抽出後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより標記化合物1.7gを得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.11(2H, quintet, J=7Hz), 2.60(3H, d, J=2Hz), 2.72(2H, t, J=7Hz), 3.14(2H, t, J=6.0Hz), 7.74(1H, d, J=9Hz)

【0295】(5) 5-アセチルアミノ-7-フルオロ-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン : (4)で得た化合物1.35gをエタノール5mlおよびTHF15mlに溶解し、室温攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム114mgを加え、20時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にトルエン25ml、およびp-TsOH840mgを加えて30分間加熱還流した。反応液に酢酸エチル100mlを加えて、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル20mlに溶解し、酸化白金400mgを加え4時間接触水素添加を行った。触媒を濾去し、濾液を濃縮して得られる残渣にジクロルメタン10mlを加え、さらにトリエチルアミン1.2ml、および無水酢酸0.81mlを加え40時間攪拌した。反応液をクロロホルム50mlで希釈し、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去することにより標記化合物1.23gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.79(4H, s), 2.10(3H, s), 2.19(3H, s), 2.53(2H, s), 2.62(2H, s), 7.46(1H, d, J=9Hz)

【0296】(6) 8-アセチルアミノ-6-フルオロ-5-メチル-1-テトラロン

(5)で得た化合物1.2gをアセトン80mlに溶解し、15%硫酸マグネシウム8mlを加えて攪拌下、過マンガン酸カリウム2.63gを徐々に加えた。1時間後、反応液にクロロホルムを加えて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物825mgを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 2.08(2H, quintet, J=7Hz), 2.15(3H, d, J=2Hz), 2.22(3H, s), 2.66(2H, t, J=7Hz), 2.88(2H,

t, J=6Hz), 8.42(1H, d, J=13Hz)

【0297】(7) 2,8-ジアセチルアミノ-6-フルオロ-5-メチル-1-テトラロン : (6)で得られた化合物4.7gを164mlのTHFに溶解した溶液を、第3級カリウムブトキシド4.48gを含むTHF200mlおよび第3級ブタノール10mlの混合溶媒に、N<sub>2</sub>気流下0℃で徐々に加える。同温度で10分間攪拌後、n-ブチルナイトライト4.79mlを0℃で滴下した後徐々に温度を20℃まで上げながら1.5時間攪拌する。1N塩酸を用いてpHを1とした後、クロロホルムで抽出する。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣に酢酸80ml、無水酢酸60mlを加え、さらに亜鉛末15gを加えて20℃で18時間攪拌する。不溶物を濾過により除き、溶媒を留去した後、残渣をクロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付す。クロロホルム-メタノール(97:3)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより標記混合物3.85gを得た。

20 NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.7-1.9(1H, m), 2.11(3H, s), 2.15(3H, s), 2.23(3H, s), 2.7-2.8(1H, m), 2.9-3.1(2H, m), 4.5-4.7(1H, m), 6.53(1H, br s), 8.43(1H, d, J=13Hz), 11.76(1H, s)

【0298】(8) 2,8-ジアミノ-6-フルオロ-5-メチル-1-テトラロン : (7)で得た化合物3.85gを、6N-塩酸100mlに加え80℃で6時間攪拌する。反応液を水100mlに注ぎ込み、15%水酸化ナトリウム水溶液でpH10としクロロホルムで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物1.66gを得た。

30 NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.83(1H, dq, 13Hz, 4Hz), 2.04(3H, s), 2.25-2.4(1H, m), 2.75(1H, ddd, J=14Hz, 13Hz, 4Hz), 2.98(1H, ddd, J=14Hz, 4Hz, 3Hz), 3.53(1H, dd, J=13Hz, 4Hz), 6.20(1H, d, J=12Hz), 6.42(1H, br s)

【0299】(9) 8-アミノ-6-フルオロ-5-メチル-2-トリフルオロアセチルアミノ-1-テトラロン : (8)で得た化合物1.66gをエタノール70mlおよびTHF10mlの混合溶媒に溶解した溶液にトリエチルアミン2mlおよびエチルトリフルオロアセテート1.51mlを加え、20℃で20時間攪拌する。反応液を希塩酸水に加え、クロロホルムで抽出し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、クロロホルムで展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより標記化合物1.79gを得た。

40 NMR(CDCl<sub>3</sub>中) δ : 1.81(1H, dq, J=13Hz, 5Hz), 2.06(3H, d, J=0.5Hz), 2.8-3.1(3H, m), 4.48(1H, dt, 13Hz, 4Hz), 6.26(1H, d, J=13Hz), 7.64(1H, br s)

50 【0300】(10) (9S)-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-4-メチル-1-トリフルオロアセチ

ルアミノ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン：(9)で得た化合物4.0gをトルエン900mlに溶解し、トリオン4.57gおよびPPTS4.9gを加えた後、窒素気流中で71時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、クロロホルム-メタノール(30:1)の混合溶媒で展開し、目的物を含む画分を濃縮することにより標記化合物4.21g得た。

NMR(MeOH-d<sub>4</sub>+CDCl<sub>3</sub>中) δ: 0.94, 0.96(3H, t, J=7Hz), 1.75-1.95(2H, m), 2.36(3H, s), 2.3-2.5(2H, m), 3.05-3.35(2H, m), 5.05-5.75(5H, m), 7.30(0.5H, d, J=11Hz), 7.45(0.5H, s), 7.56(0.5H, d, J=11Hz), 7.57(0.5H, s)

【0301】(11) (9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ハイドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオン 塩酸塩：(10)で得た化合物625mgを濃塩酸7.5ml、メタノール18mlおよび水12mlの混合液に加え、80℃で7時間攪拌する。不溶物を濾過により除き、濾液を高速液体クロマトグラフィー [CAPCELL PAK C18; アセトニトリル：水：1N塩酸 (20:80:1) で展開] で精製し、標記化合物をアイソマーA (138mg) およびアイソマーB (143mg) として得た。 \*

\* アイソマーA:

融点: 220-250℃ (分解)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +198° (c=0.42, H<sub>2</sub>O中)

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3400, 1748, 1660, 1592

NMR(D<sub>2</sub>O中) δ: 0.73(3H, t, J=7.3Hz), 1.74(2H, q, J=7.3Hz), 2.13(3H, s), 2.45-2.55(1H, m), 2.6-2.7(1H, m), 2.85-3.0(1H, m), 3.2-3.3(1H, m), 5.11(1H, m), 5.18, 5.25(2H, ABq, J=19Hz), 5.18, 5.32(2H, ABq, J=16Hz), 7.05(1H, s), 7.09(1H, d, J=11Hz)

アイソマーB:

融点: 220-230℃ (分解)

NMR(D<sub>2</sub>O中) δ: 0.82(3H, t, J=7.3Hz), 1.83(2H, q, J=7.3Hz), 2.13(3H, s), 2.1-2.3(1H, m), 2.5-2.6(1H, m), 2.9-3.1(1H, m), 3.1-3.3(1H, m), 4.97(1H, br s), 5.06, 5.32(2H, ABq, J=19Hz), 5.24, 5.37(2H, ABq, J=16Hz), 6.99(1H, d, J=11Hz), 7.16(1H, s)

【0302】

【発明の効果】化合物(1)又はその塩は抗腫瘍活性に優れ、安全性が高く、水溶性であり、これを有効成分とする本発明抗腫瘍剤は肺癌、消化器癌、卵巣癌、子宮癌、乳癌、肝癌、頭頸部癌、血液癌、腎癌、コウ丸腫瘍等の各種癌の治療に有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 三井 郁雄

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内